

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958

N° 778

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUERBET MICHEL

Né le 1^{er} Novembre 1931 à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1958

**Technique d'Étude de la Cholérèse
sur le Rat**

**Recherches sur l'Activité Cholérétique
de Moyens de Contraste pour
Cholécystographie**

Président : M. J. CHEYMOL, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552215_0046

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUERBET MICHEL

Né le 1^{er} Novembre 1931 à Neuilly (Seine)



Présentée et soutenue publiquement le

1958

**Technique d'Étude de la Cholérèse
sur le Rat**

**Recherches sur l'Activité Cholérétique
de Moyens de Contraste pour
Cholécystographie**

Président : M. J. CHEYMOL, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

Doyen : Léon Binet, membre de l'Institut.

Assesseur : Jean Verne.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologique appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon SICARD (A.)
	{ Cochin QUENU (J.)
	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX (G.)
	{ Salpêtrière MOULONGUET (P.)

Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédie	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..	de GAUDART- D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-DESANÇON (L.) Broussais DE GENNES (L.) Cochin MOREAU (R.) Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque ... LACOMME (M.) Port-Royal VARANGOT (J.) Tarnier LANTUEJOUL (P.)

Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ...	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) ..	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)

Pathologie et thérapeutique générales ...	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM

Anatomie	{ DELMAS (A.), pr. s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.) CABROL (C.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	N... N...
Bactériologie	{ HAUDUROY (P.), pr. s. ch. (dét.) NEVOT (A.), pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Carcinologie	N... N...

Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	N... N...
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. N... N...
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.) LE LORIER (G.)
Ophthalmologie	{ BREGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)

Pathologie chirurgicale	{ RUDLER (J.), pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.M.) N... N...
Pathologie expérimentale	{ LÉPER (J.) MAURICE (P.) HAGUENEAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PEQUIGNOT (H.) RAMBERT (P.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Pathologie médicale	

Pédiatrie	{ JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N...
Physiologie	{ BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) N...
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	N...
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) PERRAULT (M.)
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM

Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)
-----------------------------	--

Clinique médicale	}	DREYFUS (Gilbert)
		KOURILSKY (R.)
Clinique neurologique		DE SEZE (S.)
Clinique obstétricale		MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique		OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique		LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique		BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté ..	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	} Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	} Mme CONTET (J.), Mlle LAURENT (H.), LE NOIR G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE,

A MA FIANCEE,

A MON PERE, ANDRE GUERBET,

Membre de l'Académie de Pharmacie,

auquel je dois tout, y compris ce travail qu'il
m'a incité à entreprendre et aidé à achever.

A la Mémoire de mon Grand-Père,

MARCEL GUERBET,

*Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Professeur de Toxicologie
à la Faculté de Pharmacie de Paris*

A notre Maître,

M. LE PROFESSEUR JEAN CHEYMOL,

Professeur de Pharmacologie,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,

Membre de l'Académie de Pharmacie,

Officier de la Légion d'honneur,

qui nous a accueilli avec tant de bienveillance à son Laboratoire de la Faculté de Médecine, et nous a aidé de ses conseils pour la préparation de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A mes Camarades F. BOURILLET et J. DUTEIL, Pharmaciens.

*A Mlle V. LOTH, Pharmacien,
Chef du Service de Contrôle des Laboratoires GUERBET,*

*qui nous a aidé par ses conseils et sa
compétence.*

INTRODUCTION

Les cholérétiques sont à l'ordre du jour depuis ces dernières années : d'importants rapports en ont été présentés, principalement aux Journées Thérapeutiques de Paris, en 1955 [25] et aux Journées des Physiologistes de Langue française, en 1956 [7].

Non seulement la pharmacologie des cholérétiques commence à être mieux connue (grâce en particulier à E. Chabrol et R. Charonnat [25]), mais encore le mécanisme intime de la sécrétion de la bile sort peu à peu de l'ombre grâce aux travaux récents réalisés à l'aide de radio-isotopes (Brauer et Coll. 1956 [19], Taplin 1955 [100], Vetter 1956 [101], Benhamou 1957 [2]), aux travaux sur le foie perfusé (Gray 1956 [60], Benhamou [2] 1957) et enfin aux travaux histologiques (Hanzon 1952 [67], Moyson 1955 [86]). De plus, des méthodes de travail plus perfectionnées sont maintenant à notre disposition, qu'il s'agisse de techniques de fistules biliaires (Giroux 1956 [56]) ou de dosage des éléments biliaires (Eriksson 1957 [51]).

Nous ne voulons pas terminer cette courte revue générale sans rappeler les travaux de Goffin (1948 [57]) sur « la sécrétine et le système nerveux » et celui de Caujolle (1946 [24]) sur « l'étape biliaire des traversées chimiques de l'organisme ».

A côté des cholérétiques existe actuellement toute une famille de corps éliminés par la bile : les produits de contraste utilisés en cholécystographie, qui présentent quelques analogies chimiques avec les cholérétiques ; on peut se demander si ces substances ont une influence sur la sécrétion biliaire et si leur élimination est fonction de cette activité cholérétique.

Ce travail se divise en *trois parties* :

Première Partie. — Cholérétiques et Opacifiants biliaires.

1° Les Cholérétiques :

Définition ;

Principales substances cholérétiques ;

Mécanisme d'action.

2° Les Opacifiants biliaires :

Définition ;

Principaux Opacifiants biliaires ;

Destinée dans l'organisme.

Deuxième Partie. — Technique d'étude de la cholérèse chez le Rat.

1° Raisons du choix de cet animal :

Anatomie du système hépato-biliaire ;
Histologie.

2° Technique de fistule biliaire.

3° Méthodes d'enregistrement.

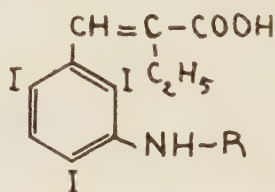
4° Expression des résultats.

5° Recherches qualitatives et quantitatives sur la bile du Rat.

Troisième Partie. — Recherches expérimentales.

Les produits de contraste pour cholécystographie sont-ils cholérétiques ? Leur élimination est-elle fonction de cette activité cholérétique ?

1° Essais réalisés sur la série suivante (1).



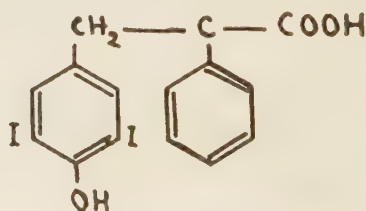
Acide éthyl-2 (triido - 2, 4, 6 R-amino-3 phényl) - 3 acrylique.

Le radical R est successivement remplacé par :

a -	- H	<i>Triodan</i> * (Cinamiodyl)
b -	- COCH ₃	Acétyl Triodan
c -	- COCH ₂ CH ₃	Propionyl Triodan
d -	- CO(CH ₂) ₂ CH ₃	Butyryl Triodan = <i>Orabilix</i> *
e -	- CO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Caproyl Triodan

2° Essais réalisés sur les autres opacifiants *per os*.

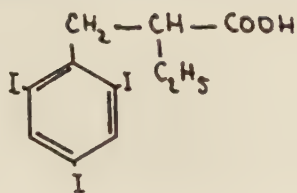
a) Acide phényl-2 (diiodo-3,5 hydroxy-4 phényl)-3 propionique
= *Phéniodol*



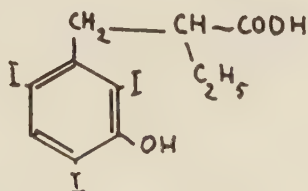
* Nom déposé.

(1) Produits synthétisés aux Laboratoires A. Guerbet et Cie.

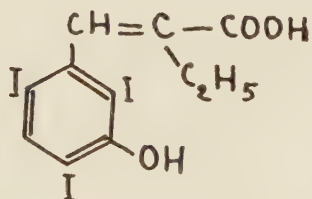
- b) Acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 phényl)-3 propionique
 = *Télépaque*
 (acide Iopanoïque)



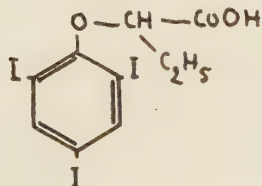
- c) Acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 hydroxy-3 phényl)-3 propionique
 = *Téridax* *
 (Acide Iophénoxique)



- d) Acide Ethyl-2 (triiodo2, 4, 6 Hydroxy-3 Phényl)-3 Acrylique
 = Triiodo H.P.E.A.

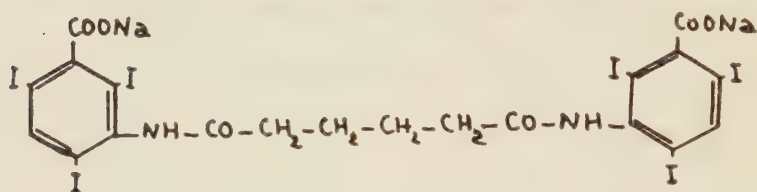


- e) Acide (triiodo-2, 4, 6 phénoxy)-2 butyrique = *Vésipaques* *
 (Phénobutiodyl)



3° Essais réalisés sur un opacifiant biliaire intraveineux :

Le N adipyl bis (amino-3 triiodo-2, 4, 6 benzoate de sodium)
= Adipiodone (*Biligrafine* *)



4° Conclusions.

RESUME et CONCLUSIONS.

Nous tenons particulièrement à remercier les Membres de l'Equipe de travailleurs du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris, dirigée et coordonnée sous la bienveillante attention de M. le Professeur Cheymol.

Nous n'aurions pu être à meilleure Ecole pendant ces deux années de travail.

Nous remercions aussi M. le Professeur Quevauviller, qui a bien voulu nous montrer une technique de fistule biliaire sur rat chloralosé et auquel nous avons emprunté un modèle de boîte thermostatique pour maintenir nos rats à température constante ; enfin, M. Clément, qui ne nous a caché aucun secret de sa technique de fistule sur rat éveillé.

PREMIERE PARTIE

CHOLERETIQUES ET OPACIFIANTS BILIAIRES

CHAPITRE PREMIER

Les Cholérétiques

1. Définition.

Les cholérétiques sont des substances qui accroissent le flux biliaire au niveau du canal hépatique ; il faut donc d'emblée les opposer aux cholagogues ou cholécystokinétiques qui provoquent seulement une contraction vésiculaire.

On a maintenant l'habitude de classer les cholérétiques en *hydro-cholérétiques* et *cholérétiques vrais* (Greene et Farrel, 1940 [61]) : Les hydrocholérétiques augmentent seulement la sécrétion biliaire sans élévation correspondante du débit des constituants biliaires (sels, pigments, cholestérol...) ; les cholérétiques vrais provoquent un véritable accroissement du travail hépatique, conduisant à une bile plus riche en ses constituants.

En réalité, cette distinction est incomplète, car on sait actuellement, que tel cholérétique aura une action prédominante sur l'excrétion de tel constituant biliaire ; de plus, un hydrocholérétique type, tel le déhydrocholate de sodium, augmente cependant le débit de certains constituants, comme nous le verrons plus loin.

Enfin, il faut maintenant faire une place aux cholérétiques en même temps cholagogues (tel le triméthoxy-4, 2', 4' chalcone = Vésidryl *).

2. Principales substances cholérétiques.

Quelques auteurs ont fait d'excellentes mises au point de nos connaissances actuelles sur les cholérétiques. Il est indispensable de s'y référer pour avoir une bonne connaissance de la question : principalement l'excellent résumé de E. Chabrol et R. Charonnat dans les *Journées Thérapeutiques de Paris* de 1955 [25] et l'article de G. Bizard et J. Vanlerenberghe, dans le *Journal de Physiologie* (1956) [7].

Rappelons simplement l'importance qu'attachent E. Chabrol et R. Charonnat, au rôle dans les rapports « constitution-action » :

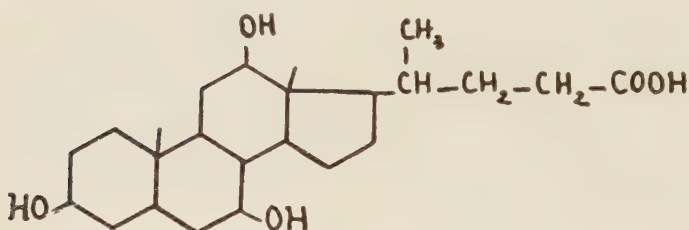
- 1° Du noyau aromatique et du nombre de ces noyaux aromatiques ;
- 2° De la fonction phénol ou de la fonction méthoxy ;
- 3° Du groupement carboxyle ;
- 4° Du poids moléculaire.

Les effets de ces quatre points sont expérimentalement prouvés pour toute une série de composés (voir la liste des principaux cholérétiques), sauf peut-être pour le trithioparaméthoxyphénylpropène, qui n'a de commun avec les précédents que le radical méthoxy.

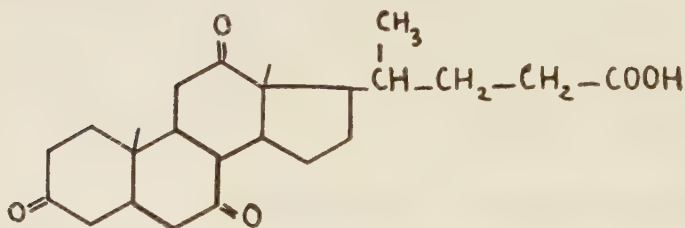
Dans notre étude, nous constaterons l'influence de l'incorporation à une molécule d'un ou de plusieurs atomes d'iode. D'autre part, nous vérifierons l'importance de la fonction phénol et du groupement carboxyle.

TABLEAU I

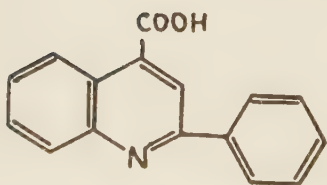
PRINCIPALES SUBSTANCES CHOLÉRÉTIQUES



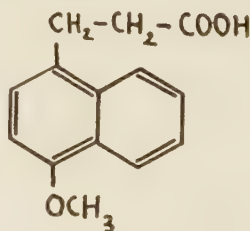
Acide cholique.



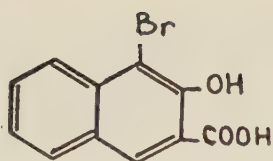
Acide déhydrocholique.



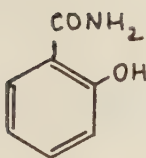
*Cinchophène = (Atophan *)*



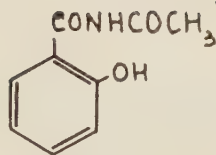
*Acide β (1 méthoxy 4 naphthoyl)
propionique (Ictéryl * = sel de Mg)*



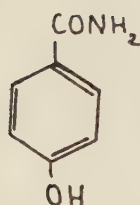
Acide : 1 bromo-2 hydroxy-3 naphthoïque (Pronacol *)



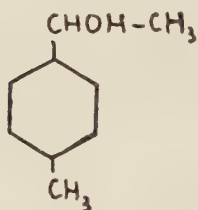
Salicylamide



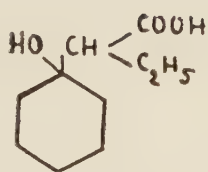
N. Acétylsalicylamide.



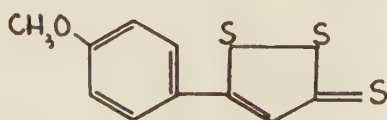
Parahydroxy-phénylsalicylamide (Driol *)



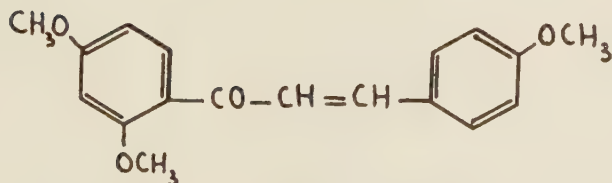
Para-tolylméthylcarbinol.



Acide α . (hydroxy-1 cyclohexyl) butyrique (Sel de sodium = Hebucol *)



Trithioparaméthoxyphénylpropène (Sulfarlem *)



Triméthoxy-4, 2', 4' chalcone (Vésidryl *)

3. Mécanisme d'action des substances cholérétiques.

Notre ignorance est encore grande à ce sujet. Cependant, diverses expériences confrontées aux données histologiques nous permettent quelques hypothèses rassemblées par J. Paris en 1956 [89] et complétées par G. Bizard [8] dans un article qui paraîtra prochainement dans *Thérapie*.

A la suite des travaux de Elias (1949) [50] et de Rouiller et Fawcett (1954) [93], on admet que les canalicules biliaires n'ont pas de paroi propre et ne correspondent qu'à des interstices entre les cellules hépatiques aussi bien dans l'axe longitudinal des travées de Remak qu'entre ces cellules. De plus, il y aurait même de très fines communications, visibles seulement au microspoce électronique, entre ce système interstitiel biliaire et les capillaires sanguins.

Ceci nous permet de comprendre qu'il puisse exister une simple filtration à travers le foie, sans passer par la cellule hépatique :

- L'eau, les chlorures, les électrolytes, l'insuline, le glucose, ont une concentration biliaire égale ou inférieure à leur concentration sanguine. Ces éléments résultent d'une simple ultra-filtration ;
- La bilirubine, la bromesulfonephtaléine (BSP), les antibiotiques, l'acide paraamino-hippurique, ont une concentration biliaire supérieure à leur concentration sanguine : suivant la terminologie de Cook (1952) [43], leur « clearance » est relativement élevée.

Ces éléments, d'abord fixés au niveau de la cellule hépatique, sont secondairement excrétés dans la bile.

Diverses constatations confirment cette classification :

1° La plupart des cholérétiques provoquent la sécrétion d'une bile diluée, dont la concentration en éléments constitutifs est inférieure à la normale, mais dont le débit total en ces éléments est cependant généralement augmenté. Ces cholérétiques semblent agir pour une grande part (ce ne serait pas la plus importante pour Brauer [18]), par augmentation du débit de l'artère hépatique : ainsi, pour le déhydrocholate de sodium (Ivy, 1941 [72], Grodins et Coll. [62], Brauer [18]).

Ces cholérétiques augmentent l'excrétion des éléments simplement filtrés (Boyd, 1945 [12]), mais ne changent pas ou diminuent l'excrétion des colorants (Bilirubine, BSP, uranine...) (Berman 1941 [5], Cantarow 1948 [21-22], Brauer 1950 [16]) ;

2° La courbe d'excrétion de la bilirubine atteint un plafond à 15 g/l (injection de bilirubine intraveineuse). Pour la BSP, ce plafond est de 9,3 g/l à partir d'une perfusion de 0,16 mg/Kg/min. chez le chien normal (Brauer 1950 [16]).

On ne peut obtenir de plafond analogue avec l'inuline par exemple, substance simplement filtrée ;

3° Enfin, des expériences de « compétition » montrent que les substances colorantes font partie d'un même groupe et sont excrétées de la même façon : une administration simultanée de bilirubine et de BSP ou de rose bengale et de BSP (Brauer 1950 [17]) ou enfin de bilirubine et d'uranine (Hanzon [67]) provoque un retard d'élimination de l'un des deux colorants : il y a élimination préférentielle de l'un des deux.

En présence des deux groupes de substances, les unes filtrées les autres excrétées, on peut envisager deux modes d'action principaux des cholérétiques :

— Sur la filtration :

— Sur la cellule hépatique : cette action directe sur la cellule hépatique a été peu mise en évidence, en dehors des phénomènes de compétition.

Mais un troisième mode doit être envisagé et paraît être important : action des cholérétiques dans une phase préhépatique, par rupture des complexes avec les albumines du plasma.

En effet, bilirubine et colorants paraissent liés à ces protéines. Nous verrons que les opacifiants biliaires y sont aussi liés en assez fort pourcentage.

CHAPITRE II

Les Opacifiants biliaires

1. Définition.

Les produits de contraste pour cholécystographie sont utilisés pour opacifier aux rayons X la vésicule et les voies biliaires.

Ceci nécessite la réunion de deux facteurs :

1° La création d'une molécule possédant en nombre suffisant des « atomes lourds », d'un poids atomique suffisant pour contraster avec la moyenne des atomes corporels et arrêter les rayons X. L'iode (1).

(1) Le brôme (P.A. 80), malgré une opacité moindre, a pu aussi être employé.

par son poids atomique relativement important (P.A. 127), et par sa combinaison facile aux molécules organiques, est l'élément de choix :

2° L'existence d'une « polarité » hépatique de cette molécule qui doit être ensuite éliminée sélectivement par les voies biliaires. Il est donc particulièrement intéressant d'étudier le « devenir » de ces molécules à travers l'organisme. Aussi allons-nous voir successivement l'absorption intestinale, le mode de transport ou phase sanguine, la phase hépatique, le stade biliaire, le stade d'évacuation intestinale retardé par le cycle entéro-hépatique et accessoirement le stade d'évacuation urinaire.

Dans le cas de l'introduction par voie intraveineuse, le cycle est simplifié puisqu'il débute par la phase sanguine ; d'ailleurs, les molécules utilisées par cette voie, soit à cause de leur grosseur, soit en raison d'une hydrolyse au cours du transit intestinal, ne sont pas absorbées par l'intestin.

E.A. Graham et W.H. Cole [59] ont été les premiers à réunir ces deux facteurs en pensant à remplacer les atomes de chlore de la tétrachloro-phénol-phtaléine, utilisée pour tester la fonction hépatique, par des atomes d'iode, réalisant la tétra-iodo-phénol-phtaléine. Depuis, par d'autres molécules ont été synthétisées, nous les verrons un peu plus loin.

Il peut paraître vain de vouloir comparer ces produits de contraste aux cholérétiques, puisque leurs buts sont entièrement différents : les premiers doivent être éliminés dans la bile, les seconds doivent augmenter l'élimination des éléments constitutifs de celle-ci.

Cependant, nous avons trouvé que plusieurs analogies rapprochaient ces deux séries de corps :

1° Plusieurs cholérétiques sont éliminés en partie non modifiés avec la bile : le Cinchophène (Bradley 1940 [15]) — le parahydroxy-phénylsalicylamide, qui n'a été retrouvé que pour 60 pour cent dans les urines par Dastugue et Coll. [48] — les sels biliaires, dont il ne faut pas oublier qu'ils sont d'excellents cholérétiques ;

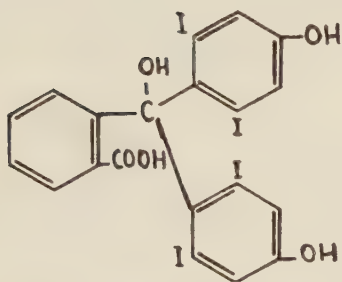
2° De même qu'il existe un cycle entéro-hépatique pour les sels biliaires, c'est-à-dire qu'une fois excrétés dans la bile, ils sont réabsorbés par la muqueuse duodéno-jéjunale et à nouveau excrétés, de même on a pu mettre en évidence un cycle entéro-hépatique des produits de contraste pour cholécystographie (Caroli, Pons [91]) :

3° Enfin, nous avons vu combien les fonctions phénol et carboxyle avaient de l'importance dans l'effet cholérétique : or, les moyens de contraste pour cholécystographie présentent l'une ou l'autre de ces fonctions, certains possèdent les deux (voir pages suivantes, le tableau des opacifiants biliaires).

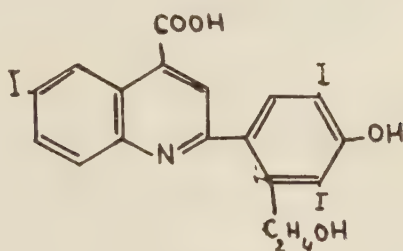
2. Principaux opacifiants biliaires.

TABLEAU II

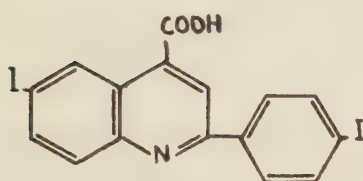
PRINCIPAUX OPACIFIANTS BILIAIRES



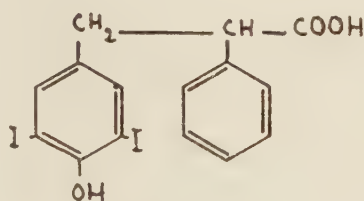
Tétraiodophénolphtaléine
= *Tetraïode* *



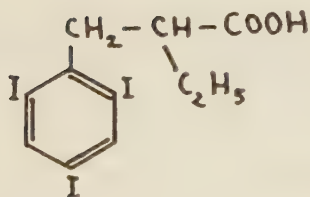
Cholésélectan *



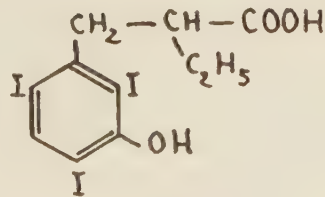
Biloptine *



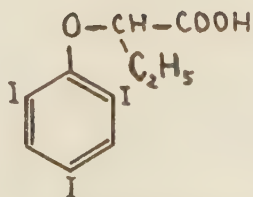
Phéniodol *



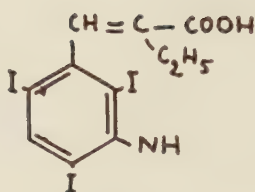
Télépaque *



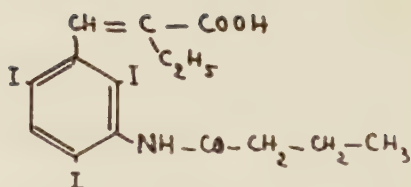
Téridax *



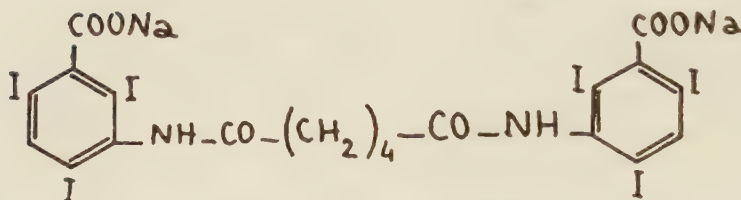
Vésipaque *



Triodan *



Orabilix *



Adipiodone = Biligrafine *

3. Destinée des molécules d'opacifiants dans l'organisme.

1° Absorption.

— Nous avons vu que les produits de contraste pour cholécystographie sont des acides organiques complexes : de telles molécules présentant un grand nombre d'atomes de carbone s'apparentent *à priori* avec les carbures et les graisses, de toute manière avec des composés *liposolubles* ;

— Les fonctions phénol et acide carboxylique donnent à la molécule en milieu neutre ou alcalin, un caractère polaire qui facilite son émulsion grâce aux propriétés hydrophiles de ses radicaux :

-- L'absorption intestinale de ces acides gras est donc favorisée par l'action des sels biliaires.

Ces quelques constatations sont également applicables aux molécules des cholérétiques.

2° Phase sanguine de transport.

Après la traversée de la paroi duodeno-jéjunale par ces acides, sous forme de sels de sodium, la molécule est prise en charge par des protéines du plasma jusqu'au foie.

En effet, dès 1946, Crismer [45] avait constaté que la plus grande partie du tétra-iode (première molécule utilisée en cholécystographie) se fixait sur le plasma. Or, au pH du sang, la presque totalité du tétra-iode est insoluble : le sérum albumine fixe la partie insoluble et la maintient en suspension colloïdale.

Les travaux de Langecker et Coll. (1953 [31]) ont montré la fixation de 80 pour cent de la biligrafine * radioactive N-adipyl bis (amino-3 triiodo-2, 4, 6 benzoate de sodium) injectée par voie veineuse, sur les albumines du plasma, au moyen d'un filtre étanche aux protéines (pores de 5 à 10 m μ) :

Chien	79,7 %
Homme	83,3 %

en même temps, il a montré qu'une molécule normalement éliminée par le rein, l'acide (triiodo-2, 4, 6 acétylamino-3 benzoïque) était, elle aussi, fixée sur les albumines, mais en moins grande proportion :

Chien	49,5 %
Homme	68,9 %

Eff en 1954 [87], Kimbel en 1955 [75], Le Rudulier en 1957 [82] ont confirmé ces travaux avec l'iode 131, en faisant l'autoradiogramme de bandes d'électrophorèse.

Il semble donc que les corps étrangers introduits dans l'organisme soient plus ou moins véhiculés par les albumines suivant leur solubilité ou leur grosseur. Ceci est à rapprocher de la propriété que possède le sang de « dissoudre plus de cholestérol qu'il n'en contient ou, au contraire, de laisser se précipiter cet alcool » : pouvoir cholestérolitique du sang (Loeper M., Lemaire A. [70]).

Nous ferons ici remarquer, que beaucoup de molécules de cholérétiques comme d'opacifiants se montrent insolubles au pH du sang. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant.

3° Phase hépatique.

Cette phase correspond à l'une des fonctions essentielles du foie : action antitoxique et protectrice.

Il semble que le foie agisse par deux effecteurs : la cellule hépatique et la cellule de Küpffer ; cette dernière, située le long des capillaires vasculaires, fait partie du système réticulo-endothélial et fixe électivement les particules colloïdales. (Benhamou [2]).

La cellule hépatique semble rassembler et éliminer les constituants de la bile : elle peut capter ces éléments dans le sang qui circule soit dans l'artère hépatique, soit dans la veine porte (Hanzon [67]).

Le rôle antitoxique du foie est bien connu, agissant par différents mécanismes :

--- Conjugaison avec une autre molécule, le composé résultant étant éliminé par les urines :

Sulfoconjugaison des composés phénoliques ;

Glycuro - glutamino-conjugaison ;

Acétylation... ;

--- Destruction partielle ou complète (alcaloïdes : strychnine, nicotine...) ;

--- Elimination dans la bile, par exemple sels biliaires.

Ce dernier mécanisme nous intéresse spécialement, puisque nous lui devons les cholécystographies.

Il semble que les molécules employées : bromosulfonephthaléine (BSP), tétraiodophénolphtaléine, acide phényl-2 (diiodo-3, 5 hydroxy-4 phényl)-3 propionique (Phéniodiol)... soient éliminées sans transformation dans la bile : il s'agit d'une véritable filtration (Crismer 1946 [46], Langecker 1957 [81]), de même pour d'autres opacifiants tel le N adipyl bis (amino-3 triiodo-2, 4, 6 benzoate de sodium) (Delhon [49]).

Langecker a récemment trouvé qu'une partie importante du phéniodol administré était éliminée par la bile et par les urines sous forme de glucuronide [81].

Toutes ces molécules sont partiellement éliminées par le rein.

4° Stade biliaire et vésiculaire.

L'opacifiant, une fois excrété dans la bile, se collecte dans la vésicule grâce à la fermeture du sphincter d'Oddi et s'y concentre grâce à la réabsorption vésiculaire. Cette réabsorption est capitale, sans elle nous ne pourrions obtenir une concentration en iode suffisante pour obtenir des clichés contrastés par cholécystographie *per os*.

5° Stade intestinal et cycle entéro-hépatique.

La circulation entéro-hépatique des produits de contraste a été soulignée principalement par Caroli et par Pons [91]. Elle a été vérifiée chez un malade porteur d'un drain de Kehr auquel on prélevait régulièrement en vue du dosage de l'iode, une petite quantité de bile après administration d'un produit de contraste. Ces dosages ont montré un double clocher dans la courbe d'élimination. Cette réabsorption n'a absolument rien d'anormal si la molécule n'a pas été modifiée : si la molécule avait été modifiée par l'un des mécanismes que nous avons vu précédemment, elle aurait été éliminée par le rein.

Une même molécule peut donc être éliminée par la bile, puis reprise par le cycle entéro-hépatique, être alors éliminée par le rein après transformation (conjugaison...), ce qui explique que des dosages urinaires permettent de retrouver 70 à 80 pour cent du produit administré.

6° Stade urinaire.

Il arrive parfois que, voulant faire une radiographie de la vésicule, un médecin obtienne une urographie : le produit de contraste qui normalement passe par la bile, chez ce malade est passé par le rein. Il semble s'agir ici d'un mécanisme de suppléance.

Mais même chez un individu normal, il existe une élimination urinaire, ce pourcentage d'élimination urinaire fait penser au pourcentage de produit étranger non fixé sur les albumines du plasma : faut-il penser que le rein élimine toute la portion de substance étrangère non fixée sur les protéines (y compris les molécules conjuguées dans le foie), alors que le foie élimine l'autre portion, celle fixée sur les protéines ?

Il est intéressant de comparer cette élimination avec celle d'un cholérétique, le parahydroxyphénylsalicylamide (PHPS) : Dastugue et Coll. n'ont retrouvé que 60 pour cent de PHPS dans les urines, 13 pour cent seulement de la quantité totale ingérée étant hydrolysée. Il est probable que ce cholérétique est lui aussi en grande partie éliminé par la bile, comme le cinchophène et les sels biliaires.

En nous appuyant sur les observations suivantes :

1° Tous les cholérétiques sont peu solubles ;

2° En remplaçant le radical carboxyle par un radical sulfonique, on inactive les cholérétiques (Chabrol et Charonnat 1931 [28]), ne peut-on penser que, pour qu'un produit soit cholérétique, il faut qu'il soit pris en charge par les albumines du plasma et ainsi orienté vers le foie ?

Conclusion.

Nos connaissances sur le mode d'action des cholérétiques et leur élimination sont encore réduites ; nous ne savons pas dans quelle proportion un cholérétique est éliminé dans la bile et s'il existe un cycle entéro-hépatique ; cependant, l'étude faite sur les acides biliaries et sur les opacifiants a montré la fréquence d'un tel cycle et il est tentant, par analogie, de supposer son existence dans le cas des cholérétiques.

En ce qui concerne les moyens de contraste, il reste à savoir s'ils sont simplement filtrés ou excrétés activement par la cellule hépatique : leur faible solubilité, l'important pourcentage fixé sur les albumines du plasma les rapprochent davantage des colorants et les éloignent des substances excrétées par le rein. Il est donc vraisemblable que la simple filtration ne joue qu'un rôle faible dans leur élimination et que les cellules hépatiques concentrent et excrètent ces substances.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE

CHAPITRE PREMIER

Choix du sujet d'expérience

Nous avons choisi de travailler sur le Rat pour plusieurs raisons :

1° D'abord, le Rat est l'un des animaux de laboratoire les plus faciles à se procurer ; il est aisé de travailler sur un grand nombre, ce qui élimine les facteurs individuels ; de plus, le Rat est un animal particulièrement résistant, ne s'infectant pas et supportant bien l'opération ;

2° Le Rat est un carnivore et se rapproche par conséquent davantage de l'Homme que le Cobaye ou le Lapin qui donnent souvent des résultats entièrement différents de ceux obtenus chez l'Homme ou le Chien (Fromherz 1942 [55], Kalow 1949 [73], Boyd [11]) ; le Cobaye, par ailleurs, est un animal tout à fait spécial qu'il serait très intéressant d'étudier (bile secrétée incolore mais qui se teinte en jaune secondairement à la lumière, par suite sans doute d'un phénomène d'oxydation) ;

3° L'absence de vésicule est un facteur idéal pour recueillir directement, sans ligature du cystique, la bile hépatique ;

4° Enfin, le Rat est, comme nous le verrons plus loin, régulier dans ses réponses.

Par contre, certains inconvénients sont apparus :

1° Principalement le faible volume de bile qu'il secrète journellement (10-12 ml/rat/jour ou 2 ml/kg/h.) qui, bien que quinze fois plus abondant proportionnellement que chez le Chien, entraîne des difficultés de dosage si l'on veut étudier à intervalles rapprochés, les modifications de la bile sous l'influence d'un produit. Ainsi, nous n'avons pratiquement trouvé dans la littérature, que des dosages effectués sur la bile totale de la journée : extraits secs (Quevauviller [92]), La Barre [79] ; pigments biliaires (Kalow : méthode colorimétrique [73]) ; sels biliaires (Kalow : r. de Pettenkoffer et colorimétrie) ; cholestérol (Friedman : r. de Grigaut [53]).

Récemment cependant, Sten Eriksson (1957 [51]) a dosé toutes les six heures les acides biliaires (acide taurocholique et acide taurodésoxycholique) par chromatographie, ainsi que le cholestérol (voir p. 39) ;

2° Un autre inconvénient du Rat lui est commun avec toute autre espèce animale : on ne peut transposer exactement ses réponses à l'Homme : certains produits actifs chez le Chien ne le sont pas chez le Rat (Forster [52]).

Il faut donc faire conjointement, une étude sur le Chien et limiter l'usage du Rat à de rapides travaux d'approche.

Anatomie.

Boucard, dans sa thèse (1957 [10]) résume bien ce chapitre :

Le foie du Rat comporte quatre parties : un lobe médian ou cystique portant un profond sillon, un lobe droit partiellement divisé en deux (antérieur et postérieur), un lobe gauche très important et un petit lobe caudé qui, profondément situé, s'enroule autour de l'œsophage.

Les conduits biliaires, qui collectent la bile de ces différents lobes, se réunissent entre eux pour donner naissance au cholédoque.

Après avoir reçu le dernier canal hépatique, le cholédoque se renfle légèrement et sa lumière s'élargit sur quelques millimètres, puis il se rétrécit à nouveau et ne représente plus qu'un mince filet très long, cheminant presque librement jusqu'aux deux tiers de sa longueur environ.

A ce niveau, il pénètre alors dans un tissu non homogène, diffus, ressemblant à des amas graisseux : le tissu pancréatique ; si bien que, sur tout son trajet distal, le cholédoque est enveloppé par le pancréas. Les canaux pancréatiques se déversent dans le canal biliaire, de sorte que c'est un mélange de bile et de suc pancréatique qui parcourt le tiers inférieur du cholédoque. Il y a là deux ou trois gros canaux pancréatiques et une multitude d'autres plus petits. Il semble qu'aucun d'eux ne débouche directement dans le duodenum.

La particularité du système d'évacuation biliaire chez le Rat réside donc dans l'absence de vésicule, ce qui permet de recueillir directement par fistule la bile hépatique.

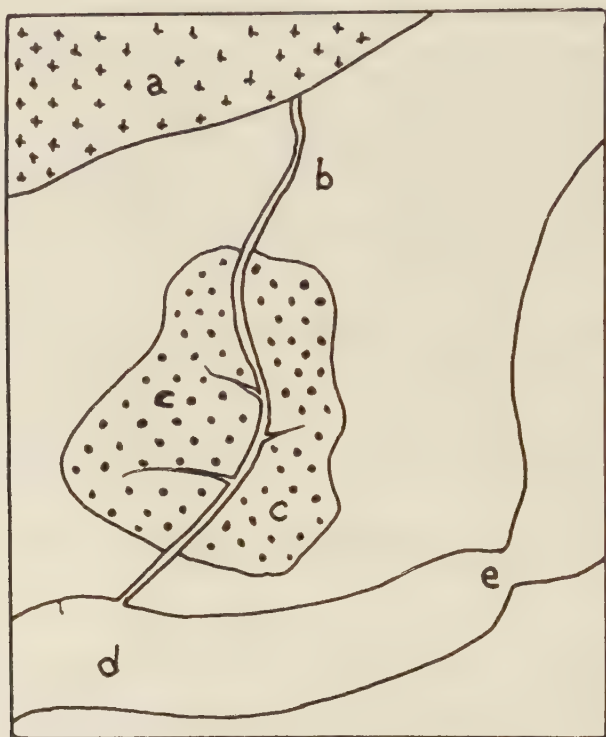


FIG. 1. — Système hépato-biliaire du Rat :

- a) Foie ;
- b) Cholédoque ;
- c) Pancréas diffus ;
- d) Duodenum ;
- e) Pylore.

Fromherz (1942 [24]) s'est attaché à savoir s'il existait chez le Rat un mécanisme compensateur de la vésicule : supposant l'existence de sphincters des canaux biliaires intrahépatiques, il a administré des spasmolytiques à ses rats (atropine, papavérine) : aucun de ces composés ne s'est montré cholérétique. D'autre part, une étude histologique n'a montré ni dans les canalicules biliaires intrahépatiques, ni à aucun endroit du canal hépatique ou du cholédoque du Rat, aucun faisceau de muscles lisses comme il en existe chez le Cobaye par exemple, à cholédoque épais.

Cependant, il nous semble qu'il existe un sphincter à l'extrémité duodénale du cholédoque, correspondant au sphincter d'Oddi chez l'Homme : ce cholédoque s'abouche très obliquement à travers la muqueuse, dans le duodenum, comme un affluent. L'orifice est pratiquement invisible si on le cherche après ouverture du duodenum, sans l'avoir au préalable repéré avec une sonde. Au passage de cette sonde, on sent généralement une petite résistance qui correspondrait peut-être au franchissement du sphincter.

Histologie.

La structure histologique du foie de mammifère est connue depuis relativement peu de temps : Elias (1949 [50]) a reconnu que la notion conventionnelle de l'unité hépatique (lobule hépatique) formée d'une masse de cellules hépatiques disposées en files rayonnantes à partir du centre du lobule, n'est pas soutenable chez au moins quatre espèces animales (Homme, Chat, Lapin, Cheval), mais que l'unité hépatique est formée de lames ne comportant qu'une cellule en épaisseur ; ces lames anastomosées ferment des espaces limitant les sinusoides (*lacunæ hepatis*). Ces espaces formant un labyrinthe continu (*labyrinthus hepatis*) ressemblent à des sacs vides à parois élastiques (*hepar sacculæ*).

Les canalicules biliaires n'ont pas de paroi propre : ils apparaissent comme simplement limités par les membranes cellulaires des cellules adjacentes (Rouiller-Fawcett, 1954 [93]). De plus, ces canalicules biliaires se prolongent parfois jusqu'au voisinage du capillaire sanguin (Elias, Hanson). Ainsi peut-on expliquer les passages directs du sang à la bile du type filtration à travers la seule paroi des capillaires.

Pour étudier plus spécialement le foie de Rat, il faut reprendre l'article de Higgins (1926 [71]), le comparant à celui de la Souris : Higgins a reconnu que les canaux hépatiques formaient un plexus considérable autour des branches de la veine porte — beaucoup plus important que chez la Souris. Ce plexus jouerait le rôle de la vésicule chez la Souris et les autres mammifères, c'est-à-dire qu'il y aurait réabsorption à son niveau.

Ainsi trouve-t-on une certaine analogie avec l'épuration rénale : filtration au sein du lobule hépatique et réabsorption le long des canalicules biliaires comme dans le tube contourné. (Higgins a remarqué que la concentration en bilirubine de la bile du Rat est huit fois plus élevée que celle de la bile hépatique de la Souris.)

CHAPITRE II

Technique de fistule biliaire

Le Rat a servi et sert de plus en plus pour contrôler l'activité cholérétique. Chronologiquement, nous avons trouvé en particulier, les

travaux de : Pearce et Eisenbrey, 1913 [90] ; Mc Master, 1922 [84] ; Kapsinow, 1924 [74] ; Krayner, 1928 [78] ; Grabe, 1934 [58] ; Sawyer, 1935 [95] ; Bussemaker, 1936 [20] ; Harrington, 1936 [68] ; Schœne, 1938 [96] ; Friend, 1939 [54] ; Berman, 1940 [3] ; Fromherz, 1942-1943 [55] ; Chiancone, 1949 [38] ; Mainardi, 1949 [83] ; Kalow, 1949-1950 [73] ; Colwell, 1950 [40-41] ; Cook, 1950 [42] ; Friedman, 1950 [53] ; Bornmann, 1952 [9] ; Brauer, 1953 [17-18] ; La Barre, 1955 [79] ; Quevauviller, 1955 [92].

L'étude technique des différentes méthodes de fistule biliaire chez l'animal a été remarquablement faite par Giroux [56] et son élève Boucard (1957 [10]).

La méthode que nous avons employée dérive par perfectionnements successifs, des premières fistules faites sur le Rat par Sawyer [95] et Harrington [68].

C'est principalement Colwell [41], Friedman [53] et Borgstrom qui l'ont perfectionnée : Colwell collectait la bile dans un sac intrapéritonéal, Friedman faisait passer la sonde intracholédocienne sous la peau, jusqu'à la patte de l'animal fixée dans la cage ; Borgstrom conduisait les sondes biliaire et pancréatique à travers la paroi abdominale et fixait l'animal par la peau du cou.

Clément [39] a lui aussi utilisé cette technique légèrement modifiée, pour recueillir le suc pancréatique : nous tenons ici à le remercier spécialement pour l'amabilité avec laquelle il nous a transmis son expérience.

Principe.

L'abouchement des canaux pancréatiques se faisant dans le cholédoque, il suffit de placer une sonde au-dessus de cet abouchement, pour ne recueillir que la bile.

L'anesthésie durant l'opération est faite à l'éther et interrompue après contention du rat : l'étude de la sécrétion se fait donc sur un *animal éveillé*, ce qui évite une chute de la température centrale et du débit hépatique de l'animal (Birnie et Crayson, 1951 [6]).

Un mode de fixation particulier permet d'immobiliser l'animal, les sondes pancréatique et biliaire sortant au travers d'un de ses flancs. Ce mode de fixation consiste :

1° En une cage réglable formée de tringles engagées à chaque extrémité dans un grillage à petites mailles ;

2° En une attache de l'animal par la peau du cou aux tringles supérieures, pour l'empêcher de se retourner et d'arracher les sondes.

L'enceinte dans laquelle est fixé le rat, maintenue à température constante (23°) au moyen d'un thermostat, contribue à éviter les variations de débit dues aux changements de température (Kocour et Ivy, 1938 [76]).

Un saturateur placé au-dessus des lampes de chauffage assure l'hydratation du rat : nous avons en effet préféré ne pas introduire de facteur supplémentaire de variation de débit et priver le rat de son « biberon » (bien que ce facteur soit de peu d'importance).

Animaux.

Des rats de 200 grammes environ conviennent parfaitement : il faut se méfier des rats trop vieux dont le cholédoque n'est plus très souple et dont la sécrétion biliaire est beaucoup moins régulière. Par contre, il est difficile d'introduire les sondes chez des rats trop jeunes.

Matériel.

Ether pour anesthésie générale : il est préférable de ne pas employer d'éther resté trop longtemps à la lumière (formation de peroxydes toxiques).

Cloche à dessiccation pour l'anesthésie (15 cm de diamètre environ).

Cathéters fins en polythène (Lab. Bruneau - 0,1-1 mm - Société Rua PE 20. PE 10) ; il est facile, si le cathéter est un peu gros, de l'effiler par traction.

Ciseaux fins pointus (ou mieux, ciseaux à ressort de chez Collin).

Soie tressée n° 00.

Trocart.

Bon éclairage. Loupe.

Boîte thermostatique pour maintenir le rat à température constante (23°) pendant toute la durée de l'expérience.

Manipulation.

a) Anesthésie : 5 ml d'éther environ dans la cloche suffisent pour endormir l'animal. On entretient ensuite l'anesthésie pendant l'opération, en introduisant plus ou moins la tête de l'animal dans un petit bécier dans le fond duquel se trouve placé un coton imbibé d'éther.

Il y a toujours intérêt à maintenir l'animal au seuil de l'anesthésie.

b) Fixer l'animal sur une planchette. Couper ou arracher les poils de l'abdomen.

Avec des ciseaux ronds, faire une incision médiane de la peau sous l'appendice xyphoïde. Bien séparer la peau de l'aponévrose musculaire.

Ouvrir ensuite la cavité abdominale. L'anse duodénale où s'abouche le cholédoque, qui n'a guère que un à deux millimètres de diamètre, se cache sous la face inférieure du foie.

Lier l'extrémité distale du cholédoque (ne pas couper les fils, ils serviront à fixer la sonde). Préparer un nœud (il y a intérêt à mouiller les fils auparavant pour les ramollir).

Attendre quelques instants la turgescence du canal ; on vérifie la perméabilité de la sonde et on prépare la pince pour la tenir.

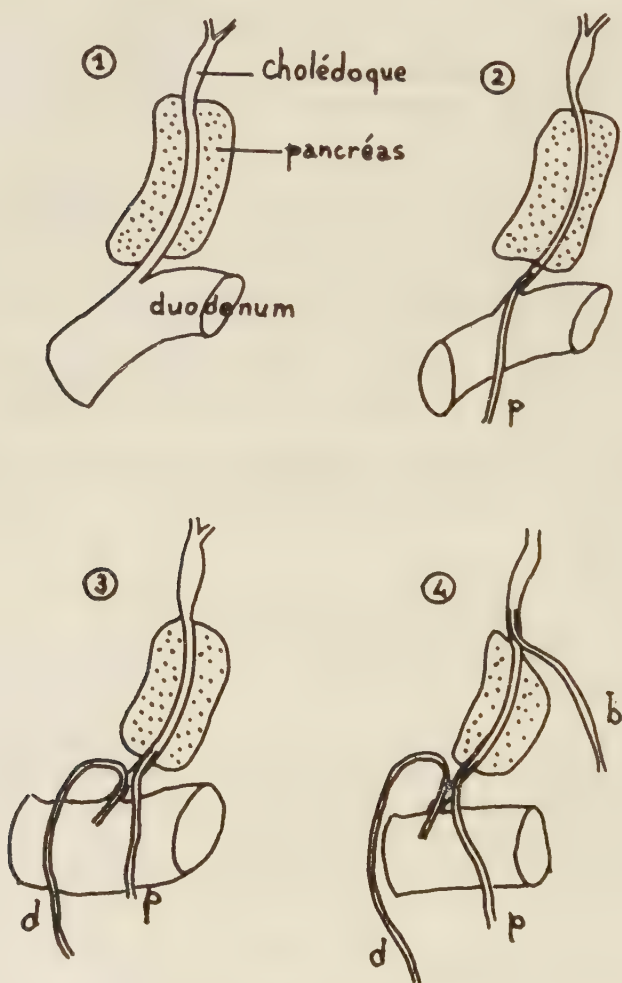


FIG. 2. — Mise en place des sondes :

- p) Sonde pancréatique ;
- d) Sonde duodénale ;
- b) Sonde biliaire.

Sectionner en biseau court la moitié du cholédoque le plus bas possible au-dessus du nœud, introduire le cathéter et lier avec les deux fils.

Attendre que la sonde soit remplie de bile et de suc pancréatique.

c) Lier le cholédoque au-dessus du pancréas (pas trop haut).

Attendre la turgescence du canal. Préparer un nœud et la sonde, ouvrir, comme ci-dessus, introduire le cathéter et lier avec les deux fils. Attendre que la sonde soit remplie de bile.

d) Passer le trocart de dehors en dedans à travers la peau en dehors de la ligne d'incision, sur le côté et assez en arrière pour que la sonde ne se coude pas. Introduire la sonde de l'intérieur et retirer le trocart.

Procéder de même pour la sonde pancréatique en dessous. (Attention à ne pas tourner la sonde sur elle-même : le canal se tordrait.)

Placer un lien à travers la peau du dos. Introduire l'animal dans la cage et l'y fixer.

Normalement, un rat de 200 grammes donne environ 10 ml de bile par vingt-quatre heures. Les animaux opérés par Clément survivent jusqu'à une quinzaine de jours. Pratiquement, nous n'avons pas cherché à conserver nos rats au-delà de quarante-huit heures, pour des raisons de commodité et pour rester toujours dans les mêmes conditions. Boyd [13] a en effet observé des modifications qualitatives et quantitatives de la bile après l'établissement d'une fistule.

Protocole expérimental.

Ayant observé que :

Une sécrétion régulière de base ne s'établit que quatre à cinq heures après l'opération ;

Le maximum de sécrétion après ingestion de cholérétique s'obtient en général une demie heure à deux heures après ;

La durée de l'augmentation est au plus de quatre à cinq heures ; nous avons été conduits à adopter le protocole suivant :

Opération le soir, entre 20 et 24 heures et mise en route du dispositif enregistreur (bande de papier de machine à calculer entraînée par un dispositif d'horlogerie, sur laquelle tombent les gouttes de bile) (vitesse d'entraînement environ 50 cm/heure) ;

Le lendemain, trois ingestions ou injections de cholérétiques : le produit à étudier étant administré entre deux déhydrocholates de sodium, choisis comme substance de référence, chaque essai séparé du suivant par un intervalle de quatre heures.



FIG. 3. — Sondes biliaire, pancréatique et duodénale ;
les gouttes tombent sur le ruban de papier.

Mode d'administration du cholérétique.

Per os : Le rat étant enfermé dans sa cage, cette méthode est extrêmement difficile. Néanmoins, nous avons pu constater qu'elle donnait les mêmes résultats que la méthode suivante :

Intraduodénale : Il est relativement aisé d'introduire dans le duodenum, par l'extrémité distale du cholédoque, une troisième sonde de polythène identique aux sondes biliaire et pancréatique : une aiguille de 6/10^e s'adapte exactement à l'autre extrémité pour les injections. Cette voie d'administration est donc d'un emploi particulièrement pratique : nous l'avons systématiquement employée en remplacement de l'introduction *per os*.

Intraveineuse : Très délicate, car l'animal est dans sa cage. Cependant, les veines de la queue ont pu être employées parfois avec succès en chauffant la queue dans un bécher d'eau chaude vers 50° et en plaçant un petit garrot à sa base.

On peut donc qualifier cette technique du nom de « technique de fistule biliaire temporaire sur Rat non anesthésié ».

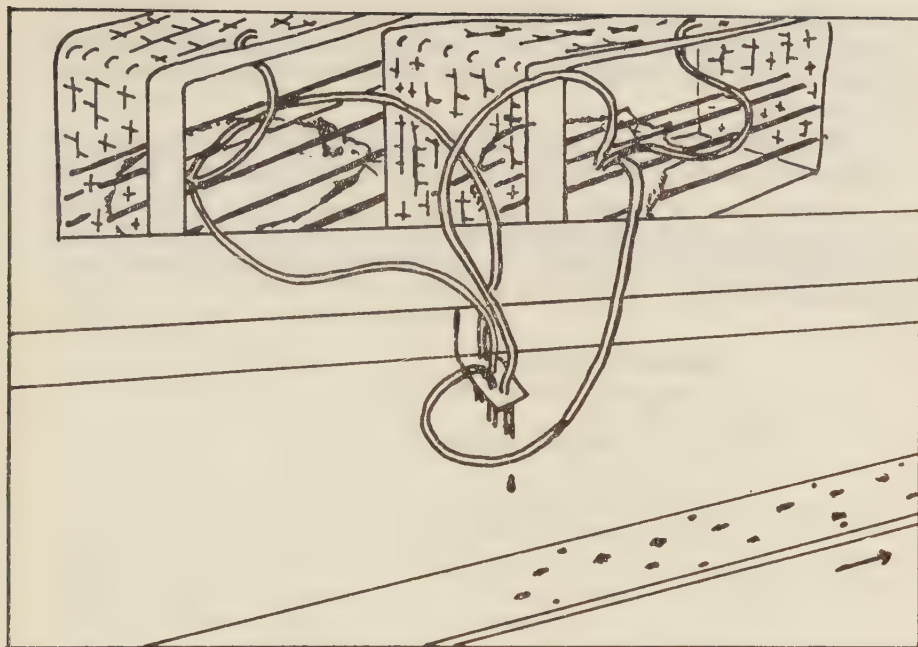


FIG. 4. — Détails sur la fixation et l'enregistrement.

CHAPITRE III

Méthode d'enregistrement

De nombreuses méthodes d'enregistrement peuvent être envisagées. Aucune n'est idéale :

La mesure du volume sécrété est probablement la plus classique — soit par simple lecture, en employant comme récipient une seringue à insuline ou un tube de verre gradué dans le fond duquel plonge la sonde (mais il est alors difficile de vider ce récipient et surtout de le nettoyer) ;

La mesure du poids de bile sécrétée a été utilisée par quelques auteurs (Stransky, 1923-1925 [98]), en plaçant le récipient sur une balance à enregistrement automatique ;

Nous avons préféré utiliser, suivant l'exemple de Grabe (1934 [56]) et de bien d'autres auteurs, la méthode des gouttes :

En effet, étant donnée la concentration élevée en sels biliaires de la bile, les variations de sa composition influent peu sur le nombre de gouttes au ml : nous avons systématiquement compté au compte-gouttes de Duclaux, le nombre de gouttes obtenu avec différents échantillons de bile : en opérant à la température du laboratoire (18°)

et en faisant tomber les gouttes à un débit inférieur à un goutte/sec., nous avons obtenu 33 gouttes au ml avec une variation maximum d'une goutte ; une dilution de moitié de la même bile nous a donné 32 gouttes.

Bargeton (1946 [1]) écrit ailleurs que l'enregistrement par gouttes n'entache la mesure du débit que d'une erreur inférieure à 7 pour cent.

Si on trace la courbe du nombre de gouttes au ml en fonction de la concentration en sels biliaries, on constate qu'au-delà de 10 mg par ml, le nombre de gouttes mesuré à la pipette de Duclaux est à peu près constant.

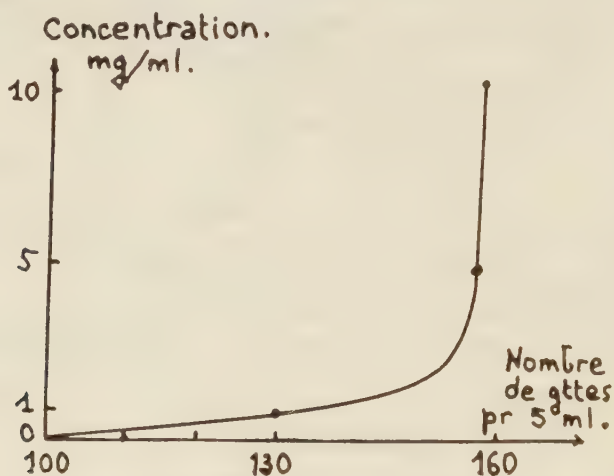


FIG. 5. — Influence de la concentration de la bile en sels biliaries sur le nombre de gouttes au ml.

On voit qu'un dosage de sels biliaries par stalagmométrie n'aurait de valeur qu'à des faibles concentrations en sels biliaries, inférieures à 1 g/litre (Chabrol et Charonnat [26]).

Une bile non diluée donne donc un nombre de gouttes proportionnel au volume ; sachant que notre sonde de polythène nous donne en moyenne 88 gouttes/ml avec une variation maximum de plus ou moins 3 gouttes en opérant toujours dans les mêmes conditions, l'erreur est donc au maximum de 5 pour cent dans les mesures de volume.

Il existe par ailleurs différents procédés d'enregistrement des gouttes ; à commencer par le tambour de Marey, actionné par la chute de la goutte sur une palette, jusqu'aux procédés utilisant des circuits électroniques.

Nous avons préféré utiliser un système beaucoup plus simple : l'enregistrement direct des gouttes de bile sur papier ; un cylindre, mû par un mouvement d'horlogerie entraîne un rouleau de papier

de machine à calculer. Les gouttes tombent régulièrement, sont séchées par rayons infra-rouges et peuvent ensuite être dénombrées facilement sur la bande divisée en demi-heures. Leur nombre par unité de temps est reporté sur une courbe.

Avantages : Nous pouvons mettre en route ce dispositif le soir dès l'opération et n'intervenir que trois fois le lendemain pour les administrations de produits.

D'autre part, il est facile d'effectuer des dosages d'iode ou de sels biliaires sur les taches de la bande de papier, comme nous le verrons plus loin. Par contre, les dosages de cholestérol et de bilirubine, plus difficiles, n'ont pu être pratiqués.

CHAPITRE IV

Expression des résultats

Il y a autant de modes d'expression des résultats expérimentaux qu'il y a d'auteurs : suivant le mode d'administration, *per os*, intra-duodénal ou intraveineux, suivant la dose injectée (équimoléculaire ou équitoxique ou, mieux, dose qui provoque la même augmentation de la cholérèse qu'une substance étalon).

Cependant, la plupart des auteurs semblent être d'accord pour tenir compte de la cholérèse de base (Bargeton [1]), Gunter et Coll [64], La Barre [79].

1° Gunter et Coll. (1948) exprimant leurs résultats en pourcentage d'augmentation par rapport à la cholérèse de base et afin de comparer l'action cholérétique d'une substance à celle du déhydrocholate de sodium, établissent la formule suivante :

$$P = \frac{D}{D'} \times 100$$

P = potentiel cholérétique relatif

D = dose de déhydrocholate de Na

D' = dose de substance donnant une même réponse sécrétoire.

Cette méthode nous paraît excellente : encore faudrait-il tenir compte de la dose létale 50 pour pouvoir apprécier chaque cholérétique.

2° Cook et Coll. (1950 [42]) ont préféré administrer les produits à étudier à des doses équitoxiques représentant le 1/75^e de la DL 50, déterminée par voie intrapéritonéale chez la Souris. En effet, la dose de déhydrocholate couramment employée est de 0,02 g/kg et sa DL 50 est de 1,5 g/kg.

$$\frac{0,02}{1,5} = \frac{1}{75}$$

La dose employée dans ce cas nous paraît insuffisante pour mettre en évidence une faible action cholérétique, aussi avons-nous préféré employer des doses couramment employées pour les opacifiants chez l'Homme.

3° Pour faire une synthèse de ces deux méthodes, nous avons exprimé tous nos résultats en « potentiel cholérétique *équitoxique* » :

— Soit en prenant la dose de substance étudiée ayant donné le même pourcentage d'augmentation que l'ingestion test de 0.02 g/kg de déhydrocholate :

$$P = \frac{D_s}{0,02} \times 100 \times \frac{DL\ 50}{1,5}$$

(DL 50 déhydrocholate = 1,5 g/kg)

-- Soit en prenant le pourcentage d'augmentation de la substance testée par rapport au déhydrocholate :

$$P = \frac{P_s}{P_d} \times \frac{0,02}{1,5} \times \frac{DL\ 50}{D_s} \times 100$$

P_s = Pourcentage d'augmentation par rapport à la cholérèse de base de la substance

P_d = Pourcentage d'augmentation par rapport à la cholérèse de base du déhydrocholate

D_s = Dose de substance employée.

Ainsi, la toxicité de la substance et la dose utilisée entrent en compte.

CHAPITRE V

Recherches quantitatives et qualitatives sur la bile du rat

Des dosages sont indispensables pour connaître l'action de chaque cholérétique, en effet :

1° Le déhydrocholate de sodium semble augmenter la fonction de filtration hépatique :

Boyd (1945 [12]), avec le déhydrocholate, ne note pas de changement significatif du poids spécifique, viscosité, extrait sec, sodium, potassium, chlorures, phosphate minéral, acides gras totaux, cholestérol total et estérifié, bilirubine ou acides biliaries.

Ceci est en faveur d'une augmentation de la fonction de filtration, le déhydrocholate de sodium augmentant le débit sanguin de l'artère hépatique.

2° Le cinchophène augmente l'excrétion des pigments et du cholestérol pendant l'expérience (Bradley, 1938 [14]).

3° Still et Coll (1931 [97]) montrent que la sécrétine, tout en augmentant le débit biliaire, diminue l'excrétion des sels biliaires.

4° Le trithioparaméthoxyphénylpropène aurait une action particulière sur l'élimination du cholestérol (Halpern et Gaudin, 1947 [65-66] ; Kourilsky, Halpern et Gaudin, 1949 [77]), etc.

Il est donc indispensable de ne pas s'en tenir à une simple étude de volume de la bile sécrétée.

Le Chien a été beaucoup plus utilisé que le Rat pour le dosage des éléments biliaires, ce dernier servant seulement à donner des résultats volumétriques.

Cependant, Friedman (1950 [53]) indique les résultats suivants :

— Pression de sécrétion de la bile : 23 cm.

— Volume par jour : 15,5 ml.

— Cholestérol :

Cholestérol estérifié : 0.

Cholestérol libre : 8,1 - 18 mg % (moyenne 12,7 mg %)

L'excrétion biliaire totale journalière du cholestérol varie beaucoup : 1,2 - 2,8 mg, en moyenne 1,8 mg/24 h.

Donc, excrétion peu différente de celle du Chien, très inférieure à celle de l'Homme.

— Bilirubine : 1,20 mg/24 h.

(Friedman n'avait trouvé aucune référence antérieure et indique la technique utilisée.)

Kalow (1949 [73]) recherche :

— L'extrait sec par demi-heure ;

— Les pigments biliaires estimés par la coloration de la bile au photocolorimètre ;

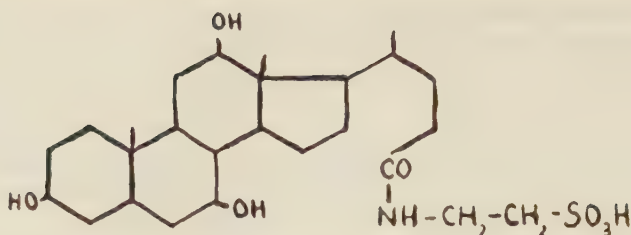
— Les sels biliaires par le dosage de Pettenkoffer et la mesure de l'intensité de la coloration au photocolorimètre. Il n'indique aucun chiffre normal.

Eriksson (1957 [51]) enfin, dose toutes les six heures :

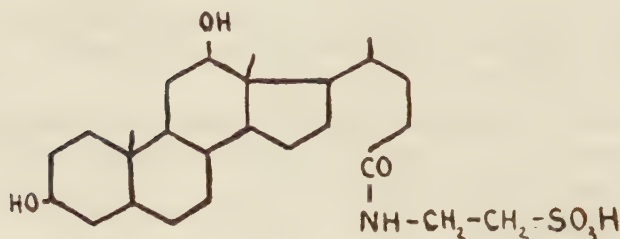
— Les sels biliaires par chromatographie (méthode de Sjövall).
Il distingue chez le Rat deux acides biliaires (Bergström et Sjövall), les acides taurocholique et taurodésoxycholique.

L'excrétion totale d'acides biliaires est de 40-60 mg/24 h. dont 75 pour cent d'acide taurocholique.

Pendant les premières 18-24 heures après l'opération, il y a toujours une chute dans l'excrétion d'acides taurocholique et taurodésoxy-



Acide taurocholique.



Acide taurodésoxycholique.

cholique. Un minimum apparaît généralement entre 12 et 18 heures après l'opération, puis il y a une rapide augmentation de l'excrétion et un niveau presque constant est atteint le second ou le troisième jour.

D'après Eriksson, la quantité de taurocholate excrété pendant les 12 à 24 premières heures correspond à l'excrétion des acides de la bile préformée présents dans la circulation entéro-hépatique. Il est donc possible d'obtenir une valeur approximative de la réserve d'acide taurocholique (6,1 - 8,8 mg/100 g : moyenne 7,2). Ceci a été vérifié à l'aide d'isotopes radioactifs.

Par conséquent, la synthèse journalière d'acide taurocholique serait d'environ 3,2 mg pour un rat.

Après deux jours, l'excrétion de sels biliaires ne représente pas l'excrétion normale, mais l'excrétion maximum que peut atteindre le foie (dix à vingt fois supérieure à la synthèse normale). Cette augmentation résulte de la rupture du cycle entéro-hépatique.

En dépit de cette synthèse importante, la cholestérolémie n'est pas changée.

Le cholestérol est dosé par une méthode dérivée de celle d'Abel et Coll pour la détermination du cholestérol total du sérum.

La description de cette technique se trouve dans l'article de Eriksson [51].

Il trouve le premier jour une moyenne de 1 mg, les jours suivants 2 mg/24 h., ce qui correspond à peu près à ce qu'avait trouvé Friedman [53].

Dosage des éléments éliminés par la bile.

En dehors de tous les éléments normaux de la bile, il est intéressant de doser les éléments éliminés par la bile.

Caujolle, dans son travail (1946 [24]) n'a fait que des recherches qualitatives. Il en tire différentes lois :

1° *Loi de diffusion.* — Par la bile peuvent s'éliminer aussi bien cristalloïdes que colloïdes : les cristalloïdes peuvent être excrétés à l'état ionique ou à l'état moléculaire ;

2° *Loi de sélection.* — a) L'excrétion biliaire des substances étrangères à l'organisme n'est pas générale.

b) Elle ne dépend pas de la grandeur de leur masse moléculaire ou ionique. Elle dépend spécifiquement de leur nature chimique.

3° *Loi de concentration.* — Le passage dans la bile des substances étrangères à l'organisme et susceptibles de s'éliminer par cette excrétion est indépendant de leur concentration dans le milieu extérieur. Par contre, l'élimination biliaire des substances constitutives du milieu intérieur ne se réalise que lorsque la concentration plasmatique de ces substances dépasse un seuil spécifique : au-delà de ce seuil, l'émonctoïre hépato-biliaire fonctionne comme supplétif du rein, tandis qu'en deçà, l'élimination est exclusivement urinaire.

En dehors de ces travaux, peu de déterminations de produits éliminés par la bile ont été faites, si ce n'est la recherche du cincophène par Bradley (1940 [15]) qui trouve que 20 pour cent sont éliminés en cinq heures. Cette constatation a induit à penser que le dérivé iodé correspondant (*Biloptin* *) pourrait servir en cholécystographie. L'étude de l'élimination des produits de contraste a aussi été étudiée notamment par Crismer [47] et, plus récemment à l'aide d'isotopes radioactifs, par Eser [88] et Billion, puis Le Rudulier [82] et Langecker [81].

Cependant, l'appréciation de la qualité d'un nouvel opacifiant biliaire est encore uniquement expérimentale et basée sur des études radiologiques. Nous avons voulu, en dosant l'iode éliminé dans la bile, après administration d'un moyen de contraste, voir si l'intérêt radiologique pouvait être prévu par un dosage chimique de l'iode dans la bile ou, plus exactement, sur les gouttes recueillies durant les enregistrements.

La technique de dosage de l'iode employée est simple : l'iode est minéralisé par combustion à la bombe de Wurzschnitt [91], puis dosé par potentiométrie :

Deux gouttes de propylène glycol sont versées dans le fond de la bombe, puis les taches correspondant aux gouttes de bile secrétées pendant quinze minutes et découpées sur notre bande de papier sont placées entre deux couches de peroxyde de sodium. La bombe est hermétiquement fermée et chauffée une minute sur une petite flamme : au bout de quinze secondes, on entend l'explosion ; le chauffage est poursuivi quarante-cinq secondes. La bombe est lavée après ouverture dans un bécher de 100 ml ; le peroxyde détruit par une ébullition de quinze minutes, puis l'iodate formé réduit par l'hydrazine. On attend quelques minutes avant de neutraliser la soude par de l'acide sulfurique au dixième. Le dosage est ensuite effectué à chaud par potentiométrie, en utilisant une solution de nitrate d'argent N/250 :

Plusieurs essais témoins nous ont donné une précision supérieure à 5/100° de mg.

Pour chaque produit essayé, nous avons pratiqué au minimum trois dosages sur trois rats différents, soit neuf dosages par produit (pour l'*Orabilix* * vingt-huit dosages ont été pratiqués sur les bandes de quatre rats).

Expression des résultats.

Ces dosages nous donnent le débit d'iode en milligramme par quart d'heure : connaissant le nombre de gouttes placées dans la bombe, il est aisé de calculer le volume (voir p. 44) et la concentration. La concentration atteint généralement son plafond dans le second quart d'heure de sécrétion après l'administration par la sonde duodénale.

Il nous a semblé intéressant de retenir ce chiffre et, par comparaison avec notre coefficient cholérétique équitoxique, de faire figurer un coefficient ou indice de concentration maximum équitoxique, obtenu en multipliant la concentration maximum par la dose létale 50 intraveineuse chez la Souris.

TROISIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

LES PRODUITS DE CONTRASTE SONT-ILS CHOLERETIQUES ? LEUR ELIMINATION EST-ELLE FONCTION DE CETTE ACTIVITE CHOLERETIQUE ?

1. Essais réalisés sur les dérivés N-alcoylés du Triodan.

a) Acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 amino-3 phényl)-3 acrylique (*Triodan* * = Cinamiodyl).

La dose léthale 50 par voie intraveineuse chez la Souris est de 0,35 g/kg.

On emploie une solution sodique à 5 pour cent, d'acide de pH égal à 10,5. (Il est difficile d'obtenir une solution aussi concentrée à un pH inférieur. Ce pH n'a d'ailleurs pas d'influence sur la sécrétion, puisque une solution tampon à pH 13,2, injectée par la même voie est sans aucune influence sur la cholérèse.)

On injecte par la sonde duodénale, chez quatre rats, 0,10 g/kg de *Triodan* * : chaque injection provoque une diminution du débit biliaire.

L'injection comparative de Déhydrocholate de sodium (DHC) provoque une augmentation importante de la sécrétion biliaire, prouvant ainsi l'aptitude du Rat à réagir.

NOMBRE DE GOUTTES PAR DEMI-HEURE			
Rat 37 D	Rat 37 G	Rat 38 D	Rat 38 G
12	10		
11	11		
12	11		
11	10		
12	11		
11	11	25	19
11	11	26	20
Triodan 9	8	25	19
10	8	21	18
10	8	20	16
11	7	20	18
11	7	19	16
11	8	19	
13	8	19	
DHC 22	9		
18	18		
16	12		

Des dosages d'iode dans la bile donnent une concentration maximum obtenue entre 15 et 30 minutes après l'injection intra-duodénale de l'ordre de 0,30 pour cent.

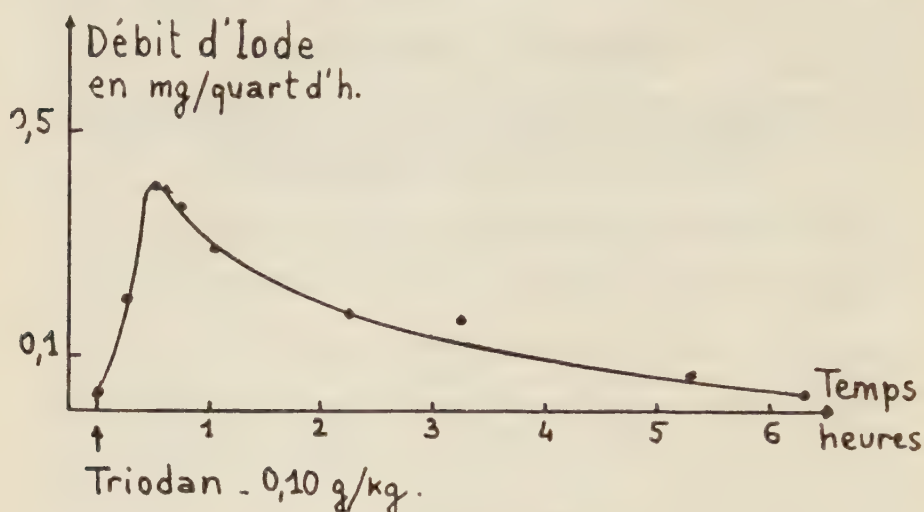
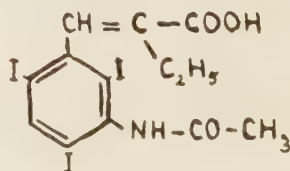


FIG. 6. — Elimination du Triodan *

Par conséquent, le *Triodan* * ne possède pas la moindre action cholérétique.

La concentration maximum de l'iode dans la bile est relativement faible.

b) *Acétyl-triodan* = acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 acétyl-amino-3 phényl)-3 acrylique.



La dose létale 50 par voie intraveineuse chez la Souris est presque deux fois plus importante : 0,60 g/kg.

Une solution sodique à 5 pour cent (en acide) est beaucoup plus facile à obtenir qu'avec le *Triodan* * : on emploie une solution à pH = 7,7.

Trois rats ont été utilisés : l'*Acétyl-triodan* se montre légèrement cholérétique (cf. courbe), injecté à la dose de 0,064 g/kg.

L'« activité équitoxique », calculée suivant notre formule donnée plus haut, serait de l'ordre de 12 pour cent.

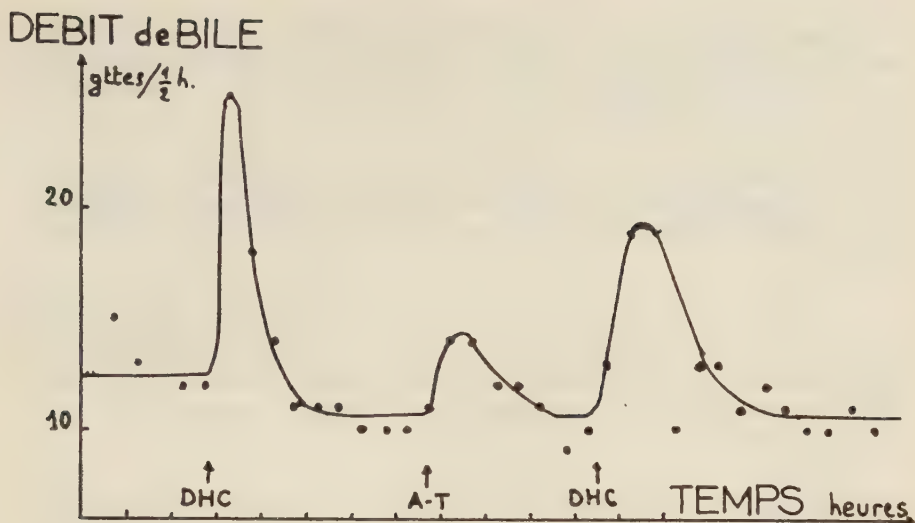
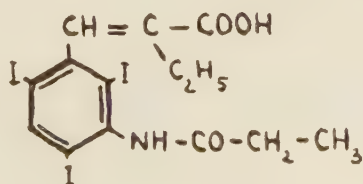


FIG. 7. — Action de l'Acétyl-Triodan sur la cholérèse.

Quant à l'élimination de l'Iode, pour une injection de 0,08 g/kg, elle est du même ordre que pour le *Triodan* * ; la concentration maximum est de 0,32 pour cent.

Donc, l'Acétyl-Triodan présente une légère action cholérétique. Son élimination par la bile n'atteint pas une concentration supérieure à celle du *Triodan* *.

c) *Propionyl-Triodan* = acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 propionyl-amino-3 phényl)-3 acrylique.



La dose létale 50 intraveineuse chez la Souris est du même ordre que celle du *Triodan* * ; 0,32g/kg.

La solution sodique à 5 pour cent (en acide) se fait facilement à pH 7,7.

Cinq essais ont été pratiqués : trois en injectant 0,066 g/kg, et deux avec 0,10 g/kg.

Après chaque injection, la sécrétion de bile présente une augmentation d'une durée voisine de quatre heures. Cette augmentation est nettement inférieure à celle provoquée par une injection de 0,02 g/kg de Déhydrocholate de sodium (DHC).

L'activité équitoxique est de 5 à 6 *pour cent* seulement. (Si on ne tenait pas compte de la toxicité et calculant seulement l'activité à dose équimoléculaire, on trouverait une activité d'environ 45 *pour cent*.)

Les dosages d'Iode pratiqués montrent encore une élimination du même ordre que les précédentes pour une injection intraduodénale de 0,066 g/kg, mais l'injection de DHC, quatre heures après celle du *Propionyl-Triodan*, provoque une brusque augmentation de l'excrétion :

NOMBRE DE GOUTTES		IODE EN MG	CONCENTRATION EN I
PT	12		
	12		
	14	0,09	
	13	0,33	
	13	0,33	
	13	0,33	
	13	0,35	
	14	0,37	
	14	0,37	0,23 %
	13	0,32	
	14	0,38	
	13	0,34	
	12	0,34	0,25 %
	12		
	12	0,33	
	12	0,30	0,23 %
DHC	28	0,96	0,30 %
	18	0,77	0,38 %
	14	0,37	0,23 %
	13	0,28	
	12	0,27	
	12	0,23	
	12	0,22	

Pour une injection de 0,10 g/kg, nous avons à deux reprises une élimination nettement supérieure, pratiquement du double, mais après DHC, la concentration diminue légèrement :

PT	—		
	14	1,08	0,62 %
	—		
	15	1,16	0,65 %
	14	1,12	0,70 %
DHC	19	1,32	0,60 %

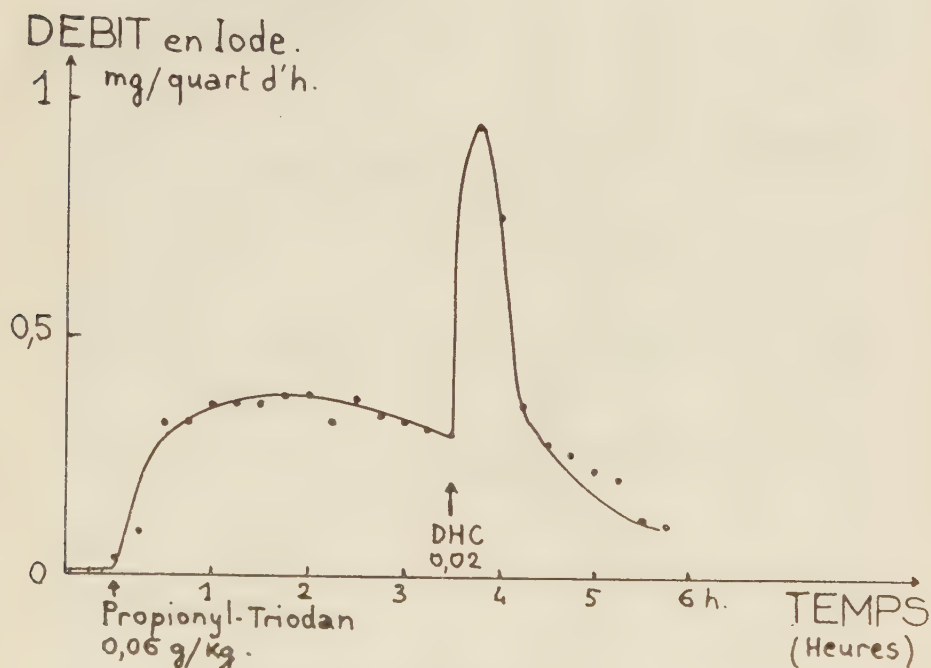


FIG. 8. -- Elimination du Propionyl-Triodan et influence du DHC.

d) *Butyryl-Triodan* = acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 butyryl-amino-3 phényl)-3 acrylique (sel de sodium = *Orabilix* *).

La DL 50, intraveineuse chez la Souris, est de 0,55 g/kg. On injecte dans la sonde duodénale, une solution sodique à 5 pour cent (en acide) de pH 7,7.

L'activité équitoxique de l'*Orabilix* * est de 10 pour cent environ (l'activité équimoléculaire de 45-50 pour cent).

Dosages d'Iode :

-- Après une ingestion de 0,062 g/kg, la concentration maximum est obtenue après une heure et demie et atteint 0,29 %.

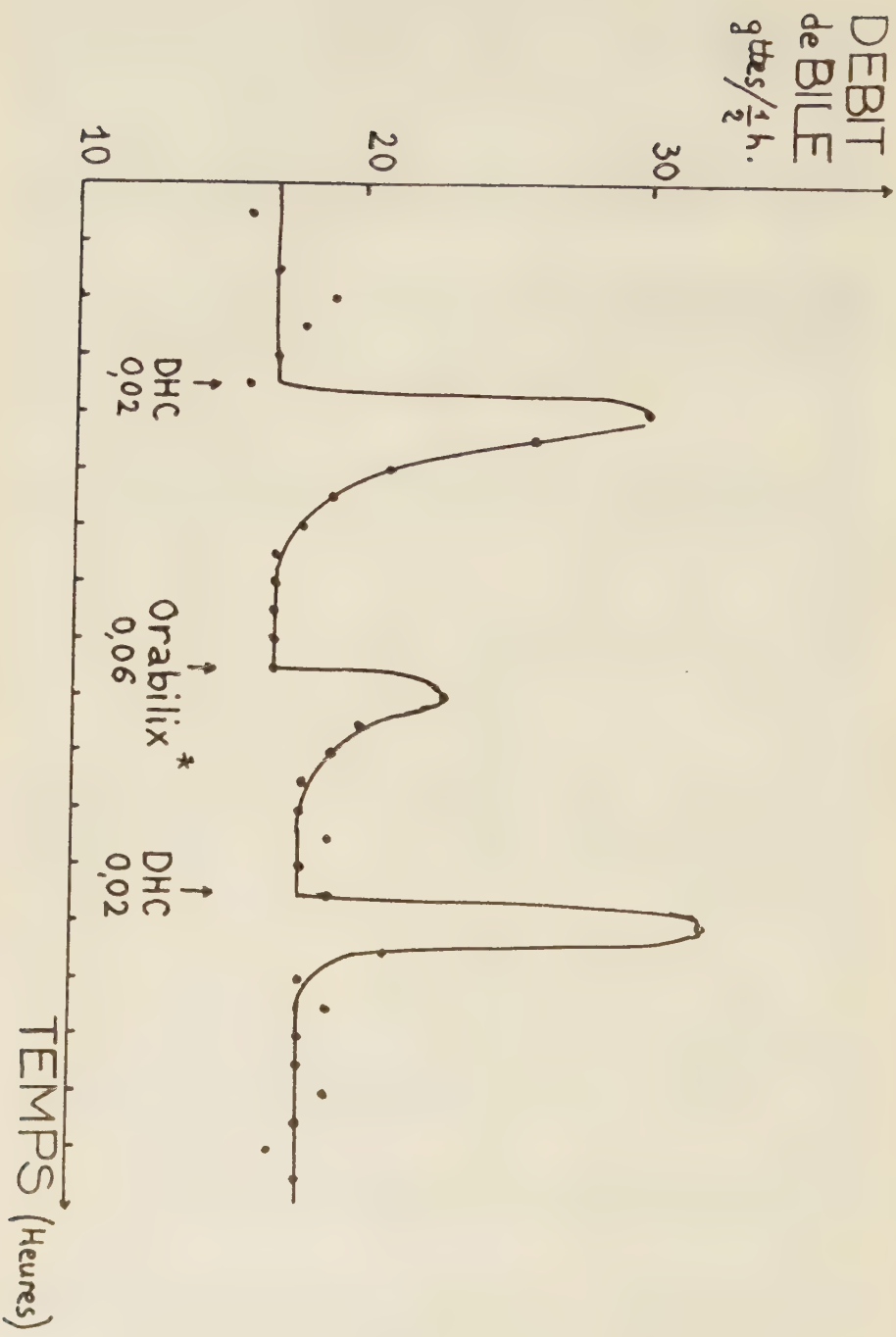


FIG. 9. — Action de l'Orabilix* sur la cholérèse.

Une injection de DHC fait baisser cette concentration (mais en augmentant le débit).

CCN(C(=O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O)CC

On emploie toujours une solution sodique à 5 pour cent (en acide).

La concentration en iode n'a pas dépassé 0,40 pour cent.

	DL 50 Intra- veineuse Souris	ACTIVITÉ CHOLÉRÉTIQUE		CONCEN- TRATION maximum en Iode obtenue avec 0,08 ou 0,10 g/k	INDICE de concen- tration équi- toxique = CxDL 50
		équi- toxique	équi- molé- culaire		
<i>Triodan</i> *	0,35	0	0	0,33 (0,10 g/kg)	0,10
Acétyl-Triodan	0,60	12	40	0,32 (0,08 g/kg)	0,20
Propionyl-Tr.	0,32	6	45	0,70 (0,10 g/kg)	0,22
Butyryl-Triodan	0,55	10	45	0,65 (0,08 g/kg)	0,35
Caprovl-Triodan	0,40	0	0	0,40 (0,10 g/kg)	0,16

En conclusion, pour cette série, il semble y avoir un maximum de concentration dans la bile des *propionyl-* et *butyryl-triiodan*, composés qui montrent les plus fortes activités cholérétiques équimoléculaires.

Il est probable que l'*acétyl-triiodan*, plus soluble que les composés suivants à chaîne plus longue, est davantage éliminé par le rein.

Nota. — Il est à remarquer que les composés à chaîne au nombre de C impair semblent plus toxiques que ceux à nombre de C pair. (On retrouve cette même périodicité en comparant les points de fusion qui sont respectivement pour ces composés : 255°, 167°, 191° 155° et 202°.)

2. Autres produits de contraste per os.

a) *Phéniodol* = acide phényl-2 (hydroxy-4 diiodo-3, 5 phényl)-3 propionique.

La dose létale est de 0,40 g/kg en intraveineuse chez la Souris.

On a administré chez cinq rats, 0,08 g/kg d'une solution sodique à 5,4 pour cent (en acide), de pH = 8,8.

Pour ces cinq Rats, nous n'avons observé aucune augmentation de la cholérèse ; l'intensité de la coloration des gouttes de bile sur la bande de papier a nettement baissé, ce qui correspond probablement à une chute de la bilirubine excrétée.

La concentration maximum en iode obtenue est de l'ordre de 0,25 pour cent.

b) *Télépaque* * = acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 phényl)-3 propionique = acide iopanoïque.

On emploie une solution sodique à 5,3 pour cent (en acide). La dose létale intraveineuse chez la Souris est de 0,35 g/kg. Quatre essais ont été pratiqués : seul le premier a donné une réponse positive ; tous les autres essais ont provoqué une diminution de la cholérèse.

La concentration maximum en iode dans la bile atteint 0,52 pour cent.

c) *Téridax* * = acide éthyl-2 (hydroxy-3 triiodo-2, 4, 6 phényl)-3 propionique = acide iophénoïque.

La dose létale 50 est de 0,40 g/kg par voie intraveineuse chez la Souris. On emploie une solution sodique à 2,6 pour cent (en acide).

Trois rats ont été injectés à la dose de 0,08 g/kg. Tous ont vu leur cholérèse augmenter : l'activité cholérétique équitoxique est de 6 à 7 pour cent, l'activité cholérétique équimoléculaire est de 37 pour cent environ.

La concentration maximum de l'iode atteinte dans la bile est montée à 0,65 pour cent.

d) *Acide éthyl-2 (hydroxy-3 triiodo-2, 4, 6 phényl)-3 acrylique (Triiodo-HPEA)*.

La dose létale 50 intraveineuse chez la Souris est de 0,32 g/kg. On utilise une solution sodique à 6,3 pour cent en acide, de pH 9,1.

Quatre rats ont été successivement injectés ; les résultats obtenus sont les suivants :

	POTENTIEL CHOL. équitoxique	POTENTIEL cholérétique équimoléculaire
1	6,2 %	56 %
2	5,5 %	50 %
3	5,3 %	39 %
4	4,7 %	36 %
Moyenne	5,4 %	46 %

Exemple de sécrétion (essai n° 47) :

RAT D. (nombre de gttes par demi-heure)		RAT G.
	10	14
	10	13
	10	14
	10	13
<i>Triiodo HPEA</i>	17	21
0,08 g/kg	15	16
	16	15
	14	14
	13	12
	11	14
	11	13
	10	13
DHC	21	26
0,02 g/kg	11	19
	11	14
	9	13
	10	14

e) *Vésipaque* * = acide éthyl-2 (triiodo-2, 4, 6 phénoxy)-3 butyrique = phénobutiodyl.

Toutes les injections faites avec une solution sodique à 3,3 pour cent à la dose de 0,08 g/kg ont provoqué une diminution très nette de la cholérèse qui n'a jamais repris son niveau antérieur.

La dose léthale 50 intraveineuse chez la Souris du *Vésipaque* * est de 0,20 g/kg.

La concentration maximum de l'iode atteinte dans la bile sécrétée fut de l'ordre de 0,48 pour cent.

Conclusion. --- De ces produits, seuls se sont montrés cholérétiques le *Téridax* * et le *Triiodo H.P.E.A.* qui présentent un radical hydroxy-en méta. Cette action cholérétique ne les empêche pas d'atteindre une concentration maximum de l'iode dans la bile supérieure aux autres opacifiants.

TABLEAU RECAPITULATIF

	DL 50 intrav. Souris	ACTIVITÉ CHOLÉRÉTIQUE		CONCEN- TRATION maximum en iode de la bile p' 0,10 g/kg	INDICE équi- toxique = Cx DL 50
		équi- toxique	équi- molé- culaire		
Triodan	0,35g/kg	0	0	0,33 %	0,10
Acétyl-Triodan	0,60 —	12	40	0,32 %	0,20
Propionyl-Triodan	0,32 —	6	45	0,70 %	0,22
Butyryl-Triodan	0,55 —	9	45	0,65 %	0,35
Caproyl-Triodan	0,40 —	0	0	0,40 %	0,16
Phéniodol	0,40 —	0	0	0,25 %	0,10
Télépaque	0,35 —	0	0	0,52 %	0,18
Téridax	0,40 —	6	37	0,65 %	0,26
Triiodo-HPEA	0,32 —	5	46	0,80 %	0,25
Vésipaque	0,20 —	0	0	0,48 %	0,10

3. Essais réalisés sur un opacifiant biliaire intraveineux.

Le N adipyl bis (amino-3 triiodo-2, 4, 6 benzoate de sodium) = adipiodone (*Biligrafine* *).

La dose léthale 50 intraveineuse chez la Souris est de 2,95 g/kg. On a administré à deux rats, 0,04 g/kg d'une solution sodique à 5 pour cent ; deux autres rats ont reçu une injection intraveineuse de 0,10 g/kg.

Chaque administration d'*Adipiodone* a provoqué une augmentation relativement importante de la cholérèse : l'activité cholérétique équimoléculaire est de 36 à 38 pour cent. L'activité cholérétique équitoxique est beaucoup plus forte que celle des autres opacifiants : cela est dû à la faible toxicité de l'*Adipiodone* (l'*Adipiodone* portant une fonction acide plus forte que les autres opacifiants, le sel administré par voie intraveineuse n'est pas hydrolysé et n'entraîne pas d'action hémolytique).

Des dosages d'iode nous ont donné des concentrations beaucoup plus importantes que celles des produits utilisés *per os* : l'administration de 0,04 g/kg provoque une concentration maximum de l'ordre de 1 pour cent. L'administration de 0,10 g/kg une concentration maximum de l'ordre de 2 pour cent. Une administration simultanée d'*Adipiodone* et de Déhydrocholate de sodium a été suivie de l'excrétion d'un débit en substance opaque fortement augmenté avec une concentration en iode faiblement diminuée (voir courbes). (La concentration maximum en iode obtenue pour une injection de 0,04 g/kg est de 1 pour cent : avec une injection simultanée de DHC, cette concentration tombe à 0,9 %.)

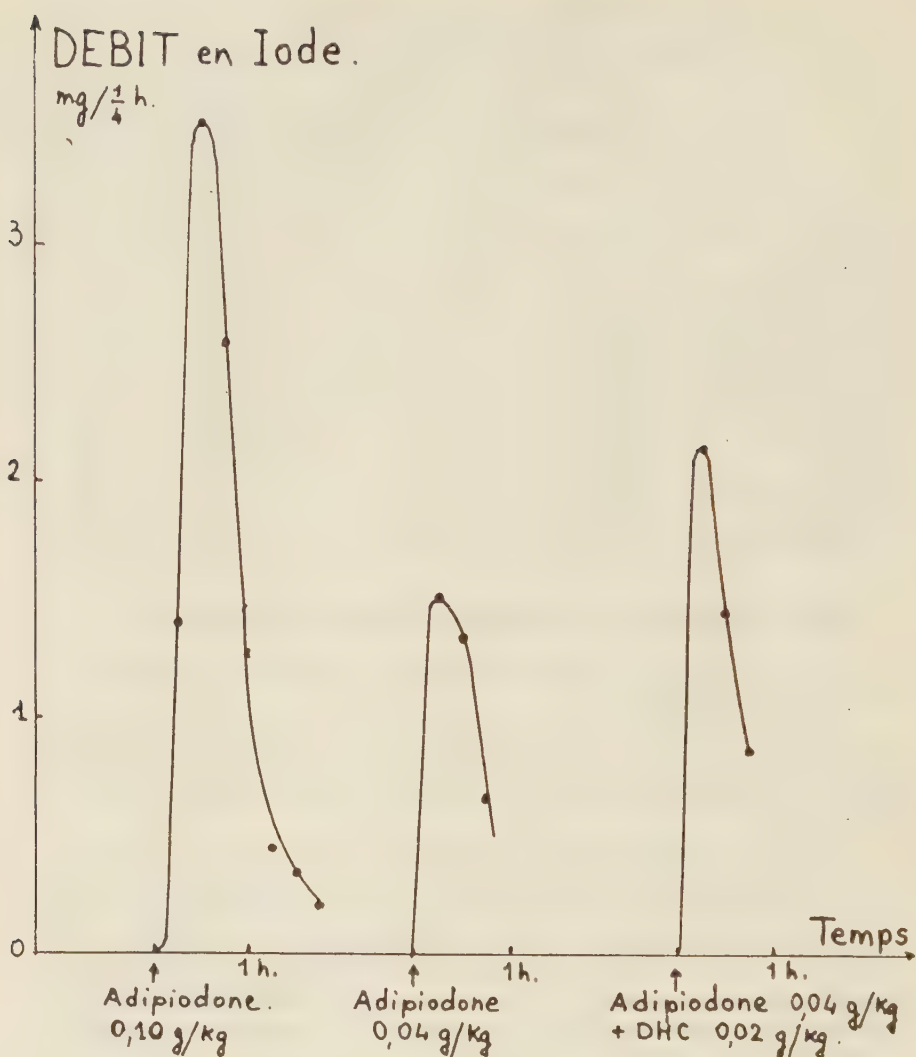


FIG. 11. — *Elimination de l'Adipiodone et influence d'une injection simultanée de DHC.*

Cette expérimentation prouve que, s'il n'est pas indispensable pour un opacifiant biliaire de posséder une activité cholérétique, certains d'entre eux augmentent de façon importante le flux biliaire sans pour cela diminuer la concentration en iode de la bile sécrétée. Il est donc logique d'accorder la préférence à ces derniers (*Téridax**, *Orabilix**, *Triiodo-HPEA*).

Le calcul d'un « coefficient d'opacification équitoxique » nous permet d'apprécier la valeur respective de ces opacifiants.

RESUME ET CONCLUSIONS

Dans notre travail, nous avons d'abord cherché à résumer brièvement nos connaissances sur la pharmacologie des cholérétiques, la comparant à celle des opacifiants biliaires.

Certaines analogies rapprochent en effet ces substances : nous pensons qu'une étude plus poussée de leurs modes d'élimination pourrait nous aider à élucider le mécanisme de la filtration hépatique.

Une technique de fistule biliaire temporaire, qui a l'avantage de nous permettre d'étudier la sécrétion biliaire sur Rat éveillé, est longuement décrite : sa simplicité d'application et sa fidélité nous semblent intéressantes ; l'enregistrement des gouttes de bile sur bandes présente aussi des avantages.

Enfin, nous nous sommes attachés à rechercher un mode d'expression simple de la valeur cholérétique d'un produit à l'essai, tenant compte de sa toxicité : c'est notre « coefficient cholérétique équitoxique ».

Appliquant cette technique à l'étude d'une série d'opacifiants biliaires, nous pensons avoir montré par des dosages de l'iode éliminé, que l'opacification peut bénéficier d'une action cholérétique du produit utilisé. Ces dosages d'iode nous ont conduit à une classification des produits de contraste pour cholécystographie tenant compte de leur élimination dans la bile et de leur toxicité.

D'autres recherches seraient à faire pour étudier d'une part les modifications qualitatives apportées aux constituants biliaires par l'administration de produit de contraste, d'autre part l'influence des cholérétiques usuels sur l'élimination de ces produits de contrastes.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. BARGETON (D.). — Contribution à l'étude du rôle physiologique des sels biliaires. Etude quantitative de l'action cholérétique des sels biliaires. — *C.R. Soc. Biol.* 1946, 140, 338-342.
2. BENHAMOU (J.P.). — Etude expérimentale et clinique de la granulopexie au moyen de l'or colloïdal radioactif. Application à la mesure du débit hépatique. — Thèse doct. Méd., Paris 1957, 111 pages (95 références).
3. BERMAN (A.L.), SNAPP (E.F.), ATKINSON (A.J.), IVY (A.C.), HOUGH (V.H.). — The effect of various Bile acids on the volume and certain constituents of Bile. — *Am. J. Digest. Dis.*, 1940, 7, 333-345 (18 références).
4. BERMAN (A.L.), SNAPP (E.F.), ATKINSON (A.J.), IVY (A.C.). — The effect of long-continued ingestion of oxidized Bile Acids on Dogs and Cats. — *Am. J. Digest. Dis.*, 1940, 7, 280-284 (11 références).
5. BERMAN (A.L.), SNAPP (E.F.), ATKINSON (A.J.), IVY (A.C.). — The effect of choleresis on the rate of excretion of intravenously injected bilirubin. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, 132, 176-184 (12 références).
6. BIRNIE (J.H.), GRAYSON (J.). — Effect of anaesthesia on temperature and liver blood flow. — *J. Physiol. London*, 1951, 114, 30 P - 49 P.
7. BIZARD (G.), VANLERENBERGHE (J.). — Cholérèse et cholérétiques. — *J. Physiol.*, 1956, 48, 207-364 (500 références environ).
8. BIZARD (G.). — Soc. Française de Thérap. et de Pharmacodynam., séance du 19 mars 1958 (à paraître dans *Thérapie*).
9. BORNHANN (G.). — Die wirkung mehrwertiger aliphatischer Alkohole und ihrer Aether auf den Gallefluss. — *Arzneimittel-Forschung*, 1952, 2, 122-124.
10. BOUCARD (D.M.). — La fistule biliaire chez l'animal. Etude expérimentale critique. Thèse doct. Phar. Montpellier, 1957, 230 pages dactylo (120 références).
11. BOYD (E.M.), CLARK (K.L.), ELLIOT (R.C.). — The choleretic action of the allyl ester of cincophen (atoquinol). — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1945, 30, 943-947 (13 références).
12. BOYD (E.M.), PERRY (W.F.), STEWART (W.C.). — The choleretic action of dehydrocholic acid (decholin) and deoxycholic acid (degacol) in chronic biliary fistula dogs. — *J. Pharm.*, 1945, 85, 343-345 (10 références).
13. BOYD (E.M.), EARL (T.J.), JACKSON (S.), PALMER (B.), STEVENS (M.). — Alterations in the properties of dog hepatic bile with increasing age of the chronic biliary fistula. — *Am. J. Physiol.*, 1945, 145, 186-189 (10 références).
14. BRADLEY (W.B.). — The effects of cincophen and dehydrocholic acid on the Bile secretion. — *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 20.
15. BRADLEY (W.B.), IVY (A.C.). — Excretion and determination of cincophen in bile. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1940, 45, 143-148.
16. BRAUER (R.W.), PESSOTI (R.L.). — Hepatic uptake and biliary excretion of bromsulphthalein in the dog. — *Am. J. Physiol.*, 1950, 162, 565-574.

17. BRAUER (R.W.), PEZZOLATO (P.). — A method for maintaining bile production in the isolated rat liver; its application to the study of the pharmacology of the liver Amer. Soc. for Pharmacol. Fall Meeting, Boston, Mass. Niv. 1950. — *J. Pharmacol. and exp. Terap.*, 101, 4.
18. BRAUER (R.W.). — The effect of hypothermia on the isolated perfused rat liver. — *Natl. Acad. Natl. Research Council, Publ.*, 1956, 451, 235-42.
19. BRAUER (R.W.), LEONG (G.F.), McELROY (R.F.), HOLLOWAY (R.J.). — Circulatory pathways in the rat liver as revealed by P 32 chromic phosphate colloid uptake in the isolated perfused liver preparation. — *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 593-98 (19 références).
20. BUSSEMAKER (J.). — Über die choleretische Wirkung des Löwenzahns. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 1936, 181, 512-513 (3 références).
21. CANTARROW (A.), WIRTZ (L.W.). — Excretion of bromsulphthalein in the bile. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1941, 47, 252-254.
22. CANTAROW (A.), WIRTZ (L.W.), SNAPE (W.J.), MILLER (L.L.). — Excretion of bilirubin and bromsulphthalein in Bile. — *Am. J. Physiol.*, 1948, 154, 211-19 (20 références).
23. CANTAROW (A.), WIRTZ (L.W.), SNAPE (W.J.), MILLER (L.L.). — Effect of certain choleretic agents on excretion of pigment and bromsulphthalein in bile. — *Am. J. Physiol.*, 1948, 154, 506-12 (16 références).
24. CAUJOLLE (F.), MEYNIER (D.). — L'étape biliaire des traversées chimiques dans l'organisme. — *Rev. Boie*, 1946, 5, 29-64 (299 références).
25. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.). — Le problème de la cholérèse. — *Journées Thérap.*, Paris 1955, 295-336 (16 références).
26. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), COTTET (J.), CACHIN (M.). — Recherches sur l'excrétion comparative des principes biliaires au cours des cholérèses expérimentales. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1934, 116, 481-482.
27. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique de quelques substances de la série grasse. — *Presse Méd.*, 1931, 39, 929-931.
28. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — La sulfo-conjugaison intervient-elle dans la cholérèse ? — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1931, 107, 1243-1244.
29. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — L'action cholérétique des dérivés du gaïacol. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1931, 107, 1240-1243.
30. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — L'action cholérétique des dérivés chlorés de l'acide acétique. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1931, 106, 17-19.
31. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique de quelques dérivés de la série grasse à faible poids moléculaire. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1931, 106, 15-16.
32. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique du chloral et de ses dérivés. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1930, 105, 439-441.
33. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), WAITZ (R.). — Recherches expérimentales sur l'activité des phénols. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1930, 104, 43-45.
34. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), BOUQUENTIN (A.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique de certains acides-phénols. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1930, 103, 3-5.

35. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), PORIN (J.), PIETTRE (M.). — Le rôle du poids moléculaire dans l'action cholagogue des acides aromatiques. Action du dibromosalicylate et du diiodosalicylate de Na. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1929, 102, 751-753.
36. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), PORIN (J.), BOCQUENTIN (A.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique du neptal. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1929, 102, 991-992.
37. CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), BOCQUENTIN (A.). — Variations de la sécrétion biliaire sous l'influence des alcaloïdes modificateurs du S.N. Végétatif. — *C.R. Soc. Biol.*, Paris 1929, 102, 754-755.
38. CHIANCONE (F.M.). — *Bull. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1949, 25, 676.
39. CLÉMENT (G.), CLÉMENT (J.). — Sur le métabolisme chimique de l'hydrolyse enzymatique des huiles et des graisses naturelles. I. Influence du degré de désaturation du substrat sur la vitesse d'hydrolyse *in vitro*, par le suc pancréatique; étude du degré de désaturation des acides gras libérés. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1954, 36, 1319-1328 (11 références).
40. COLWELL (A.R.). — The relation of Bile loss to water balance in the rat. — *Am. J. Dig. Dis.*, 1950, 17, 270-76 (50 références).
41. COLWELL (A.R.). — Collection of pancreatic juice from rats and consequences of its continued loss. — *Am. J. Physiol.*, 1951, 164, 812-821 (19 références).
42. COOK (D.L.), BEACH (D.A.), BIANCHI (R.G.), HAMBOURGER (W.E.), GREEN (D.M.). — Factors influencing bile flow in the dog and rat. — *Am. J. Physiol.*, 1950, 163, 688-694 (4 références).
43. COOK (D.L.), LAWLER (C.A.), CALVIN (L.D.), GREEN (D.P.). — Mechanisms of bile formation. — *Am. J. Physiol.*, 1952, 171 I, 62-74.
44. CRISMER (R.). — Répartition de la tétraiodophénolphtaléine entre les diverses fractions sanguines. — *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 819-820.
45. CRISMER (R.). — Etat physico-chimique dans le plasma de la tétraiodophénolphtaléine et du (oxy-4 diiodo-3,5 phényl) phényl propionate disodique. — *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1043-1045.
46. CRISMER (R.). — La résorption intravésiculaire de la tétraiodophénolphtaléine. — *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1219-1220.
47. CRISMER (R.). — Recherches nouvelles sur la pharmacodynamie du Bili-sélectan: son absorption intestinale, son excrétion biliaire et urinaire; son comportement dans la vésicule biliaire. — *J. de Radiol. et Elec.*, 1947, 28, N°s 5-6, 229-232.
48. DASTUGUE (M.), BASTIDE (P.), ROUX (P.). — Cinétique d'élimination et hydrolyse *in vivo* de la parahydroxyphénylsalicylamide. Calculs de l'hémikrèse et de la protorrhée. — *Lyon Pharmaceut.*, 1956, 7, 55-59.
49. DELHON (J.). — La cholangiographie par voie intraveineuse. Son intérêt dans l'étude du fonctionnement hépato-biliaire. — *Thèse Méd. Montpellier*, 1955.
50. ELIAS (H.). — A Re-examination of structure of mammalian liver; parenchymal architecture. — *Am. J. Anat.*, 1949, 84, 311-333 (17 références).
51. ERIKSSON (S.). — Biliary excretion of Bile acids and cholesterol in Bile fistula rats. Bile acids and stéroïds. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1957, 94 3, 578-582 (13 références).
52. FORSTER (W.), CETTEL (H.). — Über die choleretische Wirkung hydroaromatischer Carbonsäure. — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1954, 222, 244-247.

53. FRIEDMANN (M.), BYERS (S.O.), MICHAËLIS (F.). — Observations concerning production and excretion of cholesterol in mammals. II. Excretion of bile in the rat. — *Am. J. Physiol.*, 1950, 162, 575-578 (13 références).
54. FRIEND (D.G.), ROBINSON (R.W.). — Actions of sodium thiocyanate upon tissue oxygen consumption. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1939, 24, 832-835.
55. FROMHERZ (K.). — Chologoge Wirkungen an der Ratte und am Kaninchen. — *Arch. Exp. Pat. u. Pharmak.*, 1942, 200, 571-582 (9 références).
56. GIROUX (J.), BEAULATON (I.S.), BOUCARD (M.). — Etude expérimentale des cholérétiques : le débit biliaire. — *Techn. Pharm.*, 1957, 1 (22 pages - 86 références).
57. GOFFIN (R.). — Contribution à l'étude des modifications physiologiques et pathologiques de la fonction biliaire. — *Ann. Soc. Méd. Nat Bruxelles*, 1948, 1, 1-55 (162 références).
58. GRABE (F.). — Über die galletreibende Wirkung von *Curcuma domestica*. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 1934, 176, 673-682 (9 références).
59. GRAHAM (E.A.), COLE (W.H.). — Examen radiologique de la vésicule biliaire. Rapport préliminaire d'une nouvelle méthode utilisant l'injection intraveineuse de tétrabromophénol phtaléine. — *J.A.M.A.*, 1924, 82, 613.
60. GRAY (I.), RUECKERT (R.), RINK (R.R.). — Effect of hypothermia on metabolism and detoxification in the isolated perfused rabbit liver. — *Nat. Acad. Sci. Nat. Research Council*, Pub. 1956, 451, 226-234.
61. GREENE (G.H.), FARRELL (E.). — Liver and biliary tract. Review for 1939. — *Arch. Intern. Méd.*, 1940, 65, 847-869.
62. GRODINS (F.S.), OSBORNE (S.L.), IVY (A.C.). — The effect of bile salts on hepatic blood flow. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, 129, 371.
63. GRODINS (F.S.), OSBORNE (S.L.), IVY (A.C.), GOLDMAN (L.). — The effect of bile acids on hepatic flow. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, 132, 375-389.
64. GUNTER (M.J.), KIM (R.S.), MAGEE (D.F.), RALSTON (H.), IVY (A.C.). — The choleretic potencies of some synthetic compounds. — *J. Pharmacol.*, 1950, 99, 465-478 (17 références).
65. HALPERN (B.N.), GAUDIN (O.). — Action de divers cholérétiques sur la composition de la bile chez le chien muni d'une fistule biliaire permanente. — *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 779-783.
66. HALPERN (B.N.), GAUDIN (O.). — Propriétés physiologiques du trithiopara-méthoxyphénylpropène. — *Bull. Acad. Méd.*, 1947, 131, 265-267.
67. HANZON (V.). — Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy in living rats. — *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 28, Suppl. 101, 1-268.
68. HARRINGTON (F.G.), GREAVES (J.D.), SCHMIDT (C.L.A.). — Bile fistula procedure in rat. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Méd.*, 1936, 34, 611-613.
69. HARWART (A.), KIMBEL (K.H.), LANGECKER (H.). — Die Beurteilung von Resorption und Ausscheidung der Gallekontrastmittel. — *Arch. Exp. Pathol. Pharmak.*, 1957, 230, 367-373.
70. HAZARD (R.). — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. — Masson Edit., P. 727.
71. HIGGINS (G.M.). — The biliary tract of certain rodents with and those without a gallbladder. — *Anat. Record.*, 1926, 32, 89-111 (7 références).
72. IVY (A.C.W.). — The applied physiology of bile secretion and bile salt therapy. — *J. Am. Méd. Assoc.*, 1941, 117, 1151-1154.

73. KALOW (W.). — Cholerae durch synthetische Mittel. I. Quantitativer und qualitativer Effekt des Phénylméthylcarbinols bei der Ratte. — *Arch. Exper. Path. u. Pharmak.*, 1949, 206, 35-42 (13 références).
 II. Zur vergleichenden Physiologie und Pharmakologie der Gallensekretion. id. 43-48 (12 références).
 III. Wirkung und chemische Konstitution einiger Phénylkarbinol und Phénylglycolverbindungen. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 1949, 207, 696-702 (6 références).
 IV. Die narkotisierte Ratte als poikilothermes Studienobjekt. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 1950, 210, 336-345 (17 références).
74. KAPSNOW (R.), EAGLE (L.P.), HARVEY (S.C.). — Intra-abdominal biliary exclusion from the intestines. Cholecyst-nephrostomy, a new method. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1924, 39, 62-65 (7 références).
75. KIMBEL (K.H.), BORNER (W.), HEISE (E.). — Untersuchung mit radioaktivem Biligradin. — *Fortsch. a.d. Geb. d. Röntgen.*, 1955, 83, 1-9.
76. KOCOUR (E.J.), IVY (A.C.). — The effect of certain foods on bile volume output recorded in the dog by a quantitative method. — *Am. J. Physiol.*, 1938, 122, 325-346 (10 références).
77. KOURILSKY (R.), HALPERN (B.), GAUDIN (O.). — Action cholérétique d'un nouveau dérivé de synthèse soufré à effets physiologiques et thérapeutiques. — *Bruxelles Médical*, 1949, 1081-1087 (9 références).
78. KRAYER (O.). — Über Verteilung und Ausscheidung des Jodes nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen. — *Arch. f. Exp. Pathol.*, 1928, 128, 117-125 (28 réf.).
79. LA BARRE (J.). — Etude comparative expérimentale de divers cholagogues et cholérétiques synthétiques. — *Journées Thérap.*, Paris 1955, 355-378 (40 références).
80. LANGECKER (H.), HARWART (A.), JUNKMANN (K.). — 2-4-6 Trijod 3-acetamano benzoësäure. Abkömmlinge als Kontrastmittel. — *Arch. Exp. Pathol. Pharmak.*, 1953, 220, 195-306 (30 références).
81. LANGECKER (H.), ERTTEL (Ch.). — Das Schicksal der β - (4 Hydroxy 3-5 dijodophényl) α -phényl-propionsäure im Organismus des Hundes. — *Arch. Exp. Pathol. Pharmak.*, 1957, 230, 374-377.
82. LE RUDULIER (J.L.). — Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide (Trijodo 2-4-6 Phénoxy) butyrique marqué à l'iode 131. — Thèse Méd., Paris 1957, 404, 86 p. (80 références).
83. MAINARDI (L.). — L'effetto coleretico di alcuni derivati dell'acido benzoico : acido p amino benzoico, acido salicilico, acido p aminosalicilico, acido gentisico. — *Experientia. Basel*, 1950, 6, 196-197.
84. MC MASTER (P.D.), BROWN (G.O.), ROUS (P.). — Studies on the total bile, I. - The effects of operation, exercise, hot weather, relief of obstruction, intercurrent disease and other normal and pathological influences. — *J. Exp. Méd.*, 1923, 37, 395-420.
85. MC MASTER (P.D.). — Do species lacking a gall bladder possess its functional equivalent ? — *J. Exp. Méd.*, 1922, 35, 127-140.
86. MOYSON (F.). — Histophysiologie de la sécrétion biliaire. — *Journ. Thérap.*, Paris 1955, 337-353 (81 références).
87. OEFF (K.). — Papierelektrophoretische Untersuchung der Binding von radioaktiven Biliselektan an serumalbumin. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 1954, 222, 523.
88. OESER (H.), BILLION (H.). — Etudes avec le Biliselektan marqué. — *Fortsch. a.d. Geb. d. Röntgen.*, 1952, 76, 431.
89. PARIS (J.). — Données actuelles sur la choléra et la fonction biliaire. — *Revue Méd. Chir. Maladies du Foie*, 1956, 31 2, 1-12.

90. PEARCE (R.M.), EISEMBREY (A.B.). — *Am. J. Physiol.*, 1913, **32**, 417.
91. PONS (H.). — Le cycle entéro-hépatovésiculaire des corps hépatotropes iodés. — *Journal de Radiol. et Elect.*, 1957, **38**, N° 3-4, 237-239.
92. QUEVAUVILLER (A.), POTTIER (J.). — Sur les propriétés cholérétiques de l'oxyde d'hydroxy-3-butyle. — *Journées Thérap.*, Paris 1955, 405-411 (5 références).
93. ROUILLER (C.). — Les canalicules biliaires. Etudes au microscope électronique. — *Acta Anatomica*, 1956, **26**, 94-109.
94. ROUILLER (C.). — Les canalicules biliaires. Etude au microscopie électronique. — *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1954, **148**, 2008-2011.
95. SAWYER (L.), LEPROVSKY (S.). — *J. Lab. a. Clin. Méd.*, 1935, **20**, 958.
96. SCHÖNE (H.). — Die galletreibende Wirkung von Derivaten des p. Tölyl-methylcarbinols und der Ferulasäure. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **190**, 372-375.
97. STILL, McBEAN, RIES. — The physiology of secretin. IV. - Effects on the secretion of bile. — *Am. J. Physiol.*, 1931, **99**, 94-100 (7 références).
98. STRANSKY (E.). — Seitere Untersuchung über die Pharmakologie der Gallensekretion. — *Bioch. Zeitschr.*, 1925, **155**, 256-298.
99. STRANSKY (E.). — Untersuchung über die Pharmakologie der Gallensekretion. — *Z/ges Exp. Méd.*, 1929, **66**, 73-88.
100. TAPLIN (G.), MEREDITH (O.), CADE (H.). — The radioactive Rose Bengal uptake excretion test for liver fonction using external gammaray scintillation counting techniques. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1955, **45**, 665-678 (12 références).
101. VEITER (H.), GRABNER (G.), HOFFER (R.), NEUMAYR (A.), PARZER (D.). — Comparison of liver blood flow values estimated by bromsulphalein and by the radiogold method. — *J. Clin. Invest.*, 1956, **35**, 825-830.
102. WURZSCHMITT. — Description de la bombe et de la technique de minéralisation dans « Méthodes et Réactions de l'analyse organique ». — PESEZ et POIRIER, T.I. P. 129-130.

VU :

Le président du Jury

Signé : J. CHEYMOL

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Université,

Signé : J. SARRAIHL

VU :

Le Doyen,

Signé : L. BINET

